FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 63

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

WINTER Charles Pierre

né le 18 mai 1931 à Moyeuvre-Grande (Moselle)

A propos d'un cas de tumeur du testicule à cellules de Leydig avec gynécomastie.

Président: Mr J. STAHL, Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552706_0025

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 63

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

WINTER Charles Pierre

né le 18 mai 1931 à Moyeuvre-Grande (Moselle)

A propos d'un cas de tumeur du testicule à cellules de Leydig avec gynécomastie.

Président: Mr J. STAHL, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E S T R A S B O U R G

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie, Immunologie Générale.
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie Expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène
N...	Pharmacologie et Médecine Expérimentale.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
	BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
	DORNER Marc	Clinique Médicale B
	KARLI Pierre	Biologie Médicale
	MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
	MULLER Pierre	Gynécologie et Obstétrique
	WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
	APROSIO Norbert	Anatomie
	ASCH Léopold	Clinique Médicale A
	BLOCH Roger	Pharmacologie
	BOCKEL René	Clinique Médicale B
	BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
	BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
	CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
	EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
	FINCKER Louis	Clinique Médicale B
	GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
	GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
	HERAN Jacques	Pathologie Expérimentale
	ISCH François	Clinique Neurologique
	ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
	JAHN Henri	Clinique Médicale B
	JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
	KEILING Roger	Electro-Radiologie
	KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique (Maternité)
	KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
	KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Hôpital Stéphanie)
	KIENY René	Clinique Chirurgicale A
	KIRN André	Hygiène
	KREMMER Michel	Parasitologie
	LANG Gabriel	Clinique Chirurgicale A
	LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
	LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
	MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MMe	MAYER Simone	Hématologie
MM.	PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
	ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
	SACREZ André	Clinique Médicale A
	SCHAFF Georges	Physiologie
	SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
	SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
	SCHWARTZ Jean	Pharmacologie
	SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
	VERGNES René	Physique Biologique
	VINCENDON Guy	Chimie Biologique
	WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
	WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
	WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
	WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
	WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture.

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	JURKOWIC Vilo	Hématologie
	PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

A G R E G E S

MM.	CHAMPY	Stomatologie
	FRANK	Stomatologie
	KLOTZ	O.R.L.
	MARCOUX	Médecine Légale
	MEHL	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM. BEYER
FORSTER
HOLLENDER
KUHLMANN
KUNTZMANN
MULLER J.N.
VOEGTLIN

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M.le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MATHIS
MOISE
SINGER
TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER P.
BENOIT
ROEDERER
ROHMER
SCHMID
THIODET J.
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants, l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

-==-

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.STAHL

DIRECTEUR DE LA CLINIQUE MEDICALE B

Qui nous a confié le sujet de ce travail et nous a fait le très grand honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

En témoignage de profond respect et de reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

En remerciement de leurs précieux conseils et de leur enseignement durant nos études médicales.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.M.BROGARD

CHEF DE CLINIQUE
ASSISTANT DES HOPITAUX

Qui nous a toujours prodigué ses bons conseils.

Nous lui exprimons ici notre vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE E.PHILIPPE

MAITRE DE CONFERENCES
BIOLOGISTE DES HOPITAUX

Qui nous a toujours réservé le meilleur des accueils.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A PROPOS D'UN CAS
DE TUMEUR DU TESTICULE A CELLULES DE LEYDIG
AVEC GYNECOMASTIE

INTRODUCTION

Les tumeurs du testicule développées aux dépens des cellules de Leydig sont rares, mais intéressantes par la possibilité qu'elles ont d'entraîner des troubles endocriniens virilisants chez l'enfant, qui s'opposent à la gynécomastie et aux signes de féminisation que l'on peut rencontrer chez l'adulte.

Dans un premier chapitre, nous rapporterons en détail, l'observation d'une telle tumeur associée à une gynécomastie chez un adulte.

Depuis le cas rapporté par MONASCHKIN, en 1926, vingt-quatre observations présentant cette association ont été publiées dans la littérature.

Après les avoir brièvement passé en revue, nous envisagerons dans un deuxième chapitre une étude générale des tumeurs du testicule à cellules de Leydig avec signes endocriniens chez l'adulte, en insistant tout d'abord sur leur rareté.

Nous décrirons ensuite les divers aspects du tableau clinique qui est celui d'une tumeur plus ou moins féminisante.

Nous insisterons sur les différences que l'on constate dans les bilans hormonaux au cours de leur étude biologique.

Par contre, l'aspect anatomo-pathologique de ces tumeurs offre peu de variations d'un cas à l'autre ; c'est lui qui donne son unité à l'affection.

Après avoir rappelé les éléments essentiels du diagnostic différentiel, nous envisagerons le traitement de ces tumeurs. Il ne pose pas de problème ; il faut procéder à leur ablation chirurgicale.

Enfin l'étude de l'évolution post-opératoire montrera que la régression des manifestations endocriniennes n'est pas toujours complète.

Dans un dernier chapitre, nous envisagerons trois problèmes particuliers posés par ces proliférations testiculaires.

Tout d'abord celui de leur nature bénigne ou maligne, et nous verrons à l'occasion de l'étude des quelques observations de cancer leydigien qui ont été publiées, toutes les difficultés du pronostic histologique des tumeurs testiculaires à cellules de Leydig.

Ensuite, celui de leur étio-pathogénie dont l'étude est rendue possible grâce à l'expérimentation animale.

Enfin, celui que pose l'interprétation de la gynécomastie.

CHAPITRE PREMIER

I - Observation avec légende et photographies.

II - Revue générale des cas publiés dans la littérature

I - OBSERVATION CLINIQUE

RESUME DE L' OBSERVATION

M. R... Marc, 19 ans

Gynécomastie bilatérale progressive évoluant depuis neuf mois.

Tumeur testiculaire droite (pôle inférieur) découverte à l'examen.

Testicules de petite taille.

Pas de troubles de la libido, ni impuissance ; conformation gynoïde du bassin et des cuisses ; pilosité du type masculin.

Examens biologiques. FSH : inférieur à 5 US. Prolans : dosage négatif. 17-cétostéroïdes : deux dosages : 8,45 et 9,90 mg. Corticoïdes (17-hydroxy-alpha-cétoliques) : deux dosages : 9,80 et 8,10 mg. Phénolstéroïdes : 12 gammas. Prégnandiol : 6,46 mg.

Biopsie du testicule tumoral : tumeur à cellules de Leydig.

Intervention : hémicastration droite : pas de tumeur résiduelle.

Exploration mammaire : mamelle de type prélactant.

Evolution : Dosages de contrôle/24 heures. Prolans : dosage négatif. 17-cétostéroïdes : 13,20 et 9,75 mg. Corticoïdes : 11,30 et 8,34 mg. Phénolstéroïdes : 14 et 2,85 gammas. Prégnandiol : 7,40 et 5,44 mg.

Ce cas a donné lieu à une publication de Messieurs les Docteurs BROGARD, MAURER et PHILIPPE, parue dans le n° 24 de la Presse Médicale du 20 mai 1967 (23).

HISTOIRE CLINIQUE

Cette observation concerne un jeune homme de 19 ans, célibataire, hospitalisé en clinique Médicale B du 24.4.1964 au 25.5.1964, pour une gynécomastie bilatérale, et une tumeur du testicule droit.

C'est au cours de l'été 1963 que le sujet note, avec inquiétude, une augmentation assez rapide des deux glandes mammaires.

Un bilan hormonal pratiqué par son médecin au cours du mois de juillet 1963, montre une diminution de l'élimination urinaire des 17-céto-stéroïdes (6 mg/24 heures) (Tableau 3).

Ce développement mammaire, plus rapide à droite, se poursuit régulièrement, de sorte qu'après environ 6 mois il atteint des proportions assez importantes. Après cette période, la croissance anormale des glandes mammaires s'arrête.

Un traitement androgène à base de propionate de testostérone injectable et de dipropionate de méthylandrostènediol en glossettes, ne fait pas régresser la gynécomastie.

Le sujet accepte alors de se soumettre à une hospitalisation, tant sur les conseils de son médecin que pour des raisons d'esthétique.

L'interrogatoire permet de noter dans ses antécédents, en dehors de quelques banales maladies d'enfant, une appendicectomie à l'âge de 12 ans (1957).

La puberté s'est normalement effectuée à l'âge de 13 ans environ. A la même époque le sujet prend du poids.

A son entrée dans le service, en avril 1964, L'EXAMEN CLINIQUE montre que ce jeune homme, en excellent état général et d'aspect floride, mesure 1 m, 64 et pèse 79 kilos.

- Il présente une gynécomastie bilatérale prédominant à droite. Les glandes mammaires, anormalement développées, surplombent la paroi thoracique de 4 à 5 cm. Le tour de poitrine est de 95 cm. Les aréoles, hyperpigmentés, d'aspect féminin, mesurent environ 2 cm. de diamètre. Les mamelons sont surélevés. A la pression, un suintement galactophorique peut être mis en évidence au niveau du mamelon gauche.

- A l'examen des organes génitaux, la verge apparaît de petite taille. Les testicules sont de développement réduit. Ce n'est que leur palpation soigneuse qui permet de mettre en évidence, au niveau du pôle inférieur du testicule droit, une petite tumeur arrondie, de consistance dure, de la taille d'un noyau de cerise.

- Par ailleurs, il ne paraît pas exister de troubles de la libido, ni d'impuissance.

Le timbre de la voix est particulièrement grave.

La pomme d'Adam est saillante.

La peau est rugueuse ; la face et le dos sont parsemés de lésions d'acné juvénile.

La pilosité est bien développée et affecte une répartition topographique de type masculin.

Par contre, le bassin et les cuisses revêtent une conformation gynoïde : le bassin est élargi et les cuisses sont grosses. Il n'existe pas de vergetures.

- Le reste de l'examen clinique ne fournit guère de renseignements : coeur, poumons, abdomen, foie, rate, thyroïde, réflexes semblent normaux.

La tension artérielle est de 135/80.

L'électrocardiogramme ne révèle qu'une bradycardie sinusale à 50/minute.

Le métabolisme de base est de - 13,5 %.

Le fond d'oeil est normal ; la vision est de 10/10.

La cuti-réaction est positive.

La radiographie du thorax montre un coeur globuleux non agrandi, une absence de condensation pulmonaire, un diaphragme libre.

La radiographie du crâne et de la selle turcique est normale.

Des tomographies surrénaliennes pratiquées après rétropneumopéritoine ne montrent pas de tumeur.

- LE BILAN BIOLOGIQUE effectué, porte d'une part sur les constantes sanguines, la numération formule, et d'autre part sur les dosages urinaires des métabolites hormonaux.

LES CONSTANTES SANGUINES ne montrent que des résultats sensiblement normaux. (Tableau I).

LA FORMULE SANGUINE révèle une lymphocytose à 42 % (Tableau II).

LES DOSAGES DES METABOLITES HORMONAUX URINAIRES (Tableau III), exécutés à l'Institut de Chimie Biologique (Directeur : Prof. MANDEL) mettent en évidence une diminution de l'élimination des 17-cétostéroïdes : 3 dosages : 6 mg, 8,45 mg. et 9,90 mg/24 heures.

L'excrétion du pregnandiol est augmentée : 6,46 mg/24 h.

Discrète augmentation des 17-hydroxy-alpha-cétoliques à un dosage : 9,80 mg/24 heures.

- Une MAMMOGRAPHIE (fig. 2) est faite au Service Central de Radiologie (Directeur : Prof. Ch.GROS). Les résultats sont les suivants :

"Exploration mammaire.

Structure radiologique symétrique du sein droit et gauche.

Hyperplasie fibroglandulaire très marquée. Un des galactophores suintant à gauche a été injecté : territoire galactophorique sans anomalie morphologique, confirmant l'hyperplasie.

Conclusion : mamelle de type prélactant correspondant à une glande mammaire féminine de volume moyen".

- La recherche de la CHROMATINE SEXUELLE pratiquée sur frottis sanguins et frottis buccaux, à l'Institut de Biologie Médicale (Directeur : Prof. M. KLEIN), s'avère négative :

"Frottis de sang

500 polynucléaires neutrophiles segmentés dénombrés.

Formule : .Polyn. neutro. avec drumstick	:	2,4 %
. " " avec prolongement douteux	:	8,4 %
. " " sans drumstick	:	89,2 %.

Formule chromatine sexuelle négative, mais déjà à la limite de la normalité pour un garçon, d'après les interprétations actuelles.

Frottis buccal

. Noyaux avec chromatine sexuelle	:	4 %
. " sans " "	:	96 %.

Formule chromatine sexuelle négative.

L'examen cytologique de l'écoulement galactophorique révèle la présence d'enclaves lipidiques, de nombreux corpuscules de Donné, de lymphocytes et d'amas de végétations caractéristiques.

Le 11 mai 1964 est pratiquée une BIOPSIE de la tumeur testiculaire droite. L'examen histologique du prélèvement biopsique est effectué par Messieurs les Professeurs KLEIN et LEGAL. Les résultats sont les suivants :

"Les deux fragments examinés sont constitués par une prolifération à limites diffuses, de cellules relativement régulières, disposées en travées. Les noyaux sont ronds, réguliers, avec images de mitoses pour le moins exceptionnelles. Le protoplasme de ces cellules est acidophile ou finement vacuolaire. Une proportion appréciable de cellules contient de volumineux cristalloïdes. Ces éléments sont homologables à des cellules testiculaires de Leydig.

De place en place existent de vagues différenciations tubuleuses mal limitées par une basale dont les cellules sont plus hautes. Ces éléments peuvent être considérés comme des cellules de Sertoli.

Ces deux lignées cellulaires sont souvent associées dans les tumeurs du testicule. Cependant les cellules de Leydig sont de loin dominantes. Cette lésion est présumée bénigne.

Conclusion : tumeur du testicule à cellules de Leydig"(Fig. 3, 4 et 5).

Devant la possibilité de dégénérescence maligne de telles tumeurs, le sujet est transféré en milieu chirurgical pour hémicastration droite.

Il est admis en Clinique Chirurgicale B le 21.5.1964, où cette intervention est pratiquée le 28.5.1964 (Dr. ADLOFF). L'hémicastration droite est complètée par une résection du cordon jusqu'au niveau de l'orifice inguinal

L'examen histologique de la pièce opératoire révèle, qu'en fait, la biopsie effectuée 17 jours plus tôt, a déjà emporté toute la formation tumorale.

Le compte rendu anatomo-pathologique, en effet, est le suivant :

"Pièce d'hémicastration avec testicule de 4 x 2 x 2,5 cm, d'aspect normal à la coupe, sauf en un pôle où existe une petite zone grisâtre, floue, d'un centimètre de large. Celle-ci correspond histologiquement à un foyer inflammatoire à prédominance polynucléaire et évolution fibrosante en périphérie. Il n'y a pas de tumeur résiduelle visible dans les plans de la coupe examinée. La spermiogénèse est par ailleurs très ralentie et la glande interstitielle subsiste sans modifications appréciables. Le cordon est normal. Conclusion : pas de tumeur résiduelle."

Le malade guérit rapidement et quitte le Service de Chirurgie le 6.6.1964.

Il est revu à l'occasion d'une réhospitalisation de contrôle du 7.12 au 12.12.1964 au cours de laquelle on note une légère prise de poids (82 kilos contre 79 en avril 1964).

La gynécomastie a nettement régressé, particulièrement à gauche, sans toutefois disparaître, et il n'y a plus de suintement galactophorique.

La cicatrice opératoire est souple et indolore. Le testicule gauche reste petit mais semble normal à la palpation.

Il n'y a toujours pas de troubles de la libido, ni d'impuissance. L'acné faciale et thoracique persistent. Le bassin et les cuisses gardent leur conformation gynoïde.

Le bilan humoral (Tableau I) et la formule sanguine (Tableau II) restent sensiblement normaux.

La radiographie du thorax montre un coeur globuleux, paraissant légèrement plus petit qu'en avril 1964.

Une urographie intraveineuse est pratiquée, qui montre une bonne élimination du produit de contraste.

La mammographie met en évidence une diminution du volume et de la densité de la glande mammaire ; l'écoulement a disparu.

L'excrétion urinaire du Prégnandiol (Tableau III) demeure quelque peu élevée (7,4 mg/24 heures) de même que celle des 17-hydroxy-alpha-cétoliques

(11,3 mg/24 heures).

Le dernier examen hormonal remonte à décembre 1966, soit deux ans et demi après l'intervention (Tableau III). L'élimination du Prégnandiol reste encore légèrement supérieure à la normale (5,44 mg).

TABLEAU I

	24.4.64	25.4.64	8.12.64
Glycémie	1,07 g o/oo		1,00 g o/oo
Urée	0,38 g o/oo		0,39 g o/oo
V.S.	2/4		1/2
Cholestérol	1,87 g o/oo		2,30 g o/oo
Bilirubine	0,60 mg %		0,60 mg %
Thymol	1,4		3,2
Hanger	∅		++
Protéines	8,15 g %		8,08 g %
- albumines	5,10 g %		4,75 g %
- globulines	3,05 g %		3,25 g %
Cl.	4,28 g o/oo	3,84 g o/oo	3,72 g o/oo
Na.	139,5 meq		141,0 meq
K.	4,7 meq	3,8 meq	4,7 meq
Ca.	10,12 mg %		
Réserve alcaline	58,7 vol.CO^2 %		
Temps de Quick	13 sec. 1		13 sec. 3
Taux de prothrombine	99 %		97 %
Phosphatases alcalines			1,35 U. Bod.
Phosphore inorganique			3,05 mg %
Transaminases			GO : 40 U. GP : 29 U.
Lipides			542,5 mg %

TABLEAU II

NUMERATION FORMULE	8.5.64	8.12.64
Hématies		4.750.000
Leucocytes	6.700	4.900
Hémoglobine	80 %	94 %
Polynucléaires non segmentés	3	1
Polynucléaires segmentés	49	46
Lymphocytes	42	42
Eosinophiles	3	2
Basophiles	-	-
Monocytes	3	9

	Volume urinaire (ml)	EXCRETION URINAIRE PAR 24 HEURES					
		Créatinine (g)	17-Cétostéroïdes (mg)	Corticoïdes (17-hydroxy-alpha-cétoliq.) (mg)	Gonadostimulines (Unités Souris) Réaction de Reinrich.	Phénolstéroïdes (semaines)	Prégnandiol (mg)
Valeurs normales :		1,7 ± 0,3	15 ± 4	6,5 ± 2	FSH entre 6 et 25 US	10-20	Inf. à 4
Juil. 63			6,00	5,70	FSH : 5 US		
30.04.64	780	1,26	8,45	9,80			
12.05.64	720	1,23	3,90	8,10		12	6,46
15.05.64					Prolans: ø		
16.05.64					FSH : Inf. à 5US		
28.05.64	I N T E R V E N T I O N						
14.12.64	700	1,62	13,20	11,30	Prolans: ø	14	7,40
9.12.66		2,16	9,75	8,34		2,85	5,44

TABLEAU III

Fig. I
Aspect de la Gynécomastie.

Fig. II

Mammographie: Signes d'hyperplasie fibro-glandulaire. (Clichés obligeamment fournis par le service de Radiologie Centrale Directeur: Professeur Ch. GROS.)

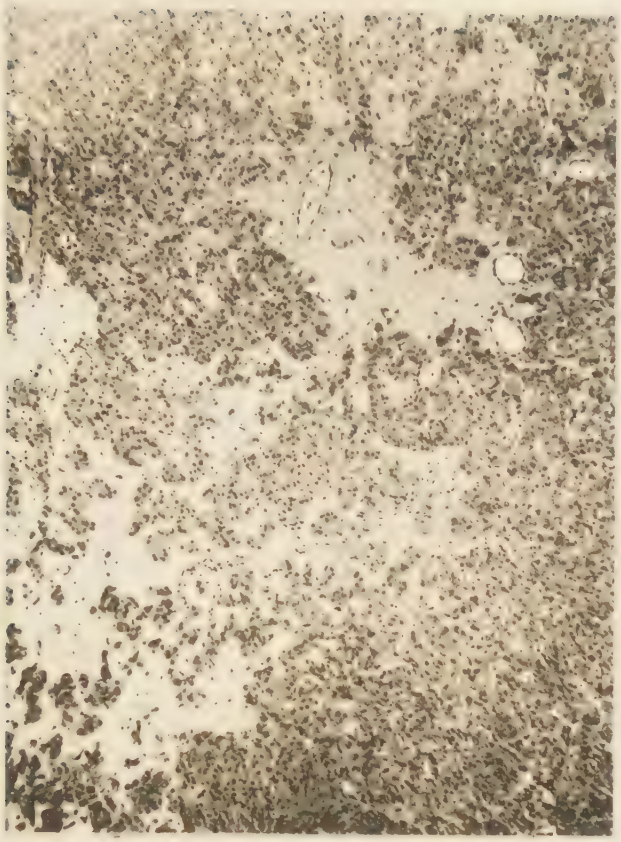

Fig. III

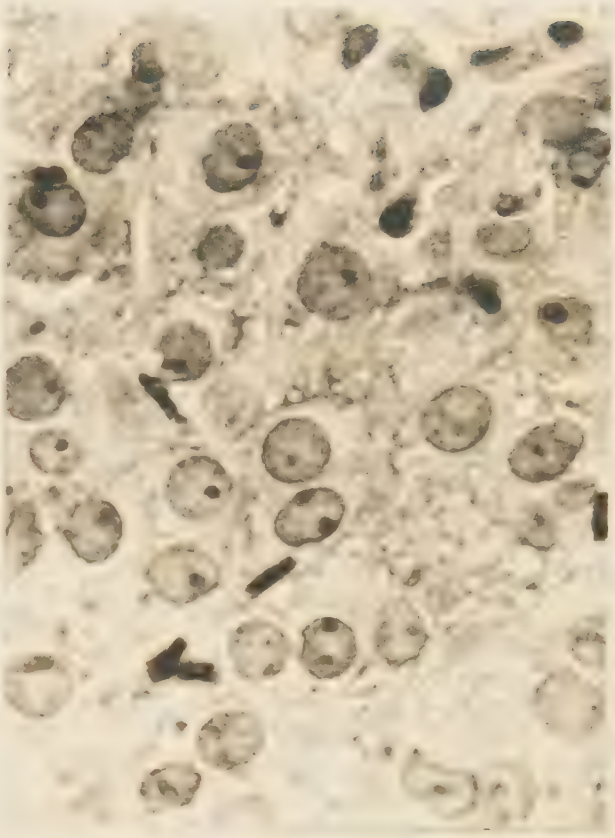

Fig. IV

Fig. V

LEGENDE DES FIGURES

III. Tumeur testiculaire à cellules de Leydig : aspect endocrine.
Histologie : n° 83 73/64
Hémalun-éosine. (Gr. x 70)

IV. Cellules à noyau souvent binucléolé et à cytoplasme finement granuleux ou vacuolisé. Quelques cristaux de Reinke. (Gr. x 1200)

V. Les cristaux de Reinke sont très allongés et semblent dilacérer le cytoplasme des cellules interstitielles.
(Gr. x 1200)

II - REVUE GENERALE DES CAS PUBLIES DANS LA LITTERATURE

Nous avons rassemblé dans ce chapitre les 28 cas de tumeurs du testicule à cellules de Leydig avec gynécomastie que nous avons retrouvés dans la littérature.

Quatre de ces cas (TEILUM, ØSTERGAARD, LEWIS et STOCKARD, CHRISTENSON et NETTLESHIP) au diagnostic histologique incertain à l'époque de leur publication, sont classés actuellement dans un groupe de tumeurs disparates, rassemblées sous le terme de "Tumeurs du stroma gonadique spécialisé" ou encore de "Tumeurs des cordons sexuels", ou sont considérées comme des tumeurs des cellules de Sertoli.

HEIDEMAN formule des doutes quant au diagnostic du cas de DIAMOND et IMPINK.

GILBERT-DREYFUS et MORICARD ont envisagé le diagnostic de tumeur des inclusions cortico-surrénales intra-testiculaires pour leur sujet, avant de se ranger à l'interprétation leydigienne (GUINET).(67).

--

1) Cas de MONASCHKIN, 1926

- Etude clinique

Homme de 30 ans.

- Début il y a 8 ans : hypertrophie scrotale droite, brusque, avec douleurs et signes inflammatoires passagers. Ensuite, augmentation progressive du testicule. Deux ans après : apparition d'un nodule dans le sein droit. Six ans plus tard : hypertrophie bilatérale de la glande mammaire.

- Gynécomastie de consistance pâteuse, prédominance à droite, avec mamelons surélevés et pigmentés. Testicule droit : dur, de la taille d'un oeuf. Testicule gauche : mou et diminué de volume. Verge, cordons et épididyme normaux.

- Pas de diminution de la libido. Système pileux peu développé : cheveux clairsemés, barbe rare, pilosité pubienne à topographie féminine. Voix aiguë. Marié, pas d'enfants. Azoospermie.

- Intervention en 1925

- Castration droite.
- Mastectomie droite.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : Poids du testicule : 210 grammes. Diamètre : 9 centimètres. Tumeur testiculaire circonscrite, brun-jaunâtre à la coupe, avec zones lipoïdiques.

- Histologie : . Tumeur : cellules arrondies ou anguleuses, à noyaux vésiculeux. Mitoses rares. Stroma conjonctif en mailles ou en réseau dense, ressemblant au sarcome. Tumeur bénigne après 8 ans d'évolution.
. Testicule : tubes séminifères diminués et comprimés. Pas de spermatogénèse.
. Glande mammaire : hypertrophie mammaire portant sur les canaux excréteurs, épargnant les acinis. Pas de sécrétion lactée.

- Evolution post-opératoire

- Régression de l'hypertrophie de la glande mammaire restante. Croissance du testicule gauche.

- L'auteur ne se prononce pas sur la nature exacte de la tumeur.

2) Cas de HUNT & de BUDD, 1937

- Etude clinique

Homme de 42 ans.

- Début il y a 5 mois : augmentation douloureuse du volume du sein droit, devenant bilatérale trois semaines plus tard. Deux mois avant l'hospitalisation apparaît une diminution de la libido, qui aboutit à l'impuissance.

- Gynécomastie bilatérale douloureuse avec nodule profond bilatéral. Pas de sécrétion mammaire. Les deux testicules sont de la même taille, mais à droite, il existe une petite tumeur du pôle supérieur, de deux centimètres de diamètre.

- Impuissance. Pèse 107 kilos, sans distribution anormale de la graisse.

- Intervention en 1936

- Castration droite.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : Tumeur testiculaire intraparenchymateuse, ferme et bien encapsulée par une membrane fine et transparente. 2 + 2 + 2,5 cm. Brun-jaunâtre à la coupe et grossièrement lobulée.

- Histologie :.Structure constante : cellules ovoïdes, polyédriques, en fuseau ou en croissant, de taille variable ; petit noyau central ; cytoplasme abondant, granulations et parfois vacuoles. Quelques cellules géantes. Pas de cristaux de Reinke. Aspect de cellules interstitielles.

.Testicule environnant comprimé, avec spermatogénèse réduite.

- Etude biologique

- Urines : Réaction de Zondek positive, correspondant à 1000 U.LH/litre d'urine (Avant l'intervention).

- Tumeur : Oestrogènes : 20 US/1,73 g. de tissu tumoral.

- Evolution post-opératoire

- Un mois après l'intervention : réapparition de la libido, régression de la gynécomastie.

- 1939 : Pas de récidive ni de métastases. Persistance de gynécomastie à droite.

3) Cas de NATION, EDMONSON & HAMMACK, 1944

- Etude clinique

Homme de 30 ans.

- Début il y a 2 ans ½ par une hypertrophie de la glande mammaire droite. Un an plus tard : le testicule gauche devient dur et pesant. Un an avant l'hospitalisation : hypertrophie mammaire gauche.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale prédominant à droite. Poitrine d'aspect féminin. Testicule gauche douloureux depuis un mois, et présentant, au niveau du pôle inférieur, une tumeur dure de 2 centimères de diamètre.

- Intervention en 1940

- Castration gauche.

- Anatomie pathologique

- Macroscopie : Tumeur testiculaire encapsulée, gris-jaunâtre à la coupe, de 2 centimètres de diamètre.

- Histologie : Présence de quelques mitoses. Pas de cristaux de Reinke. Tubes séminifères atrophiés autour de la tumeur. Absence de spermatogénèse.

- Evolution post-opératoire

- Pas de régression de la gynécomastie 3 ans après l'intervention. Pas de récidive, ni de métastase.

4) Cas de TEILUM, 1945

- Etude clinique

Homme de 53 ans.

- Hypertrophie progressive du testicule gauche depuis 30 ans, avec croissance plus rapide depuis 2 ans. Apparition de gynécomastie depuis un an.

- A l'examen : . gynécomastie bilatérale douloureuse, tendue. Pas de sécrétion mammaire. Nodules profonds.

. testicule droit atrophique. Verge, cordons normaux. Testicule gauche de la taille d'un oeuf d'oie, ferme, régulier.

- Diminution de la libido, aboutissant à l'impuissance. Pilosité pubienne de type masculin. Thorax glabre. Absence d'adiposité.

- Intervention

- Castration gauche.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : Tumeur bien limitée de 6 + 4 + 3 cm. Jaune vif à la coupe, sans hémorragie ni nécrose.

- Histologie : Structure histologique polymorphe, rappelant par places les tumeurs virilisantes de l'ovaire. La plus grosse partie de la tumeur est constituée par des cordons cellulaires denses et des tubes bordés de cellules cylindriques claires hautement différenciées. Ailleurs, petites cellules foncées ou claires, allongées ou polygonales, incluses dans un stroma fibreux. Surcharge lipidique importante de l'épithélium.

- Etude biologique

- Immédiatement après la castration :
  Oestrogènes : 50 US
  Androgènes : 61 US
  Gonadotrophine : 50 US.

- Huit mois plus tard :
  Oestrogènes : 30 US
  Androgènes : 131 US
  Gonadotrophine : 50 US.

- Evolution post-opératoire

- Un mois après l'intervention, la gynécomastie est en pleine régression. Tumeur bénigne après 30 ans.

- TEILUM considère cette tumeur comme un androblastome tubulé lipoïde, avec sécrétion d'oestrogènes et de nature sertolienne.

5) Cas de ØSTERGAARD, 1947

- Etude clinique

Homme de 28 ans.

- Depuis deux ans : hypertrophie bilatérale progressive de la glande mammaire.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale bien développée, non douloureuse. Pas de sécrétion. Découverte d'une tumeur du testicule gauche. Atrophie du testicule droit.

- Pas de troubles de la libido. Verge de taille normale. Aspect viril. Pas d'adiposité. Pilosité de type masculin.

- Intervention en 1942

- Castration gauche.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : Tumeur bien limitée, de la taille d'une noisette, naissant dans le hile du testicule, jaune-orange à la coupe.

- Histologie : Tumeur lobulée, riche en cellules de grande taille, disposées en alvéoles ou en cordons cellulaires denses, çà et là en rosettes, le tout entouré d'un réseau de capillaires sinusoïdes. Cellules riches en

protoplasme, fusiformes ou cylindriques, parfois de forme épithélioïde. Gros noyau, rond ou ovale, avec un seul nucléole. Nombreuses mitoses.

- Etude biologique

  - Avant l'intervention

Réaction de Friedmann	:	négative
Gondadotrophine	:	0
Oestrogènes	:	200 US/24 heures
Androgènes	:	25 UI /24 heures.

  - 18 jours après

Gonadotrophine	:	50 US/24 heures
Oestrogènes	:	50 US/24 heures
Androgènes	:	62 UI/24 heures.

- Evolution post-opératoire

- Deux ans après l'intervention, la gynécomastie a presque complètement régressé. Un reste de glande mammaire est encore palpable. Le testicule droit a augmenté de volume : il est de taille et de consistance normales. Pas de récidive, ni de métastases. Le patient est marié et il est père d'un enfant.

- Pour l'auteur, il s'agirait d'une tumeur dérivant de tissu cortico-surrénalien aberrant.

6) Cas de GILBERT-DREYFUS, MORICARD & ROUSSEL LE GUEN, 1948

- Etude clinique

Homme de 36 ans.

- Consulte pour un certain nombre de troubles apparus six ans avant : un développement mammaire bilatéral et progressif, une diminution de l'appétit sexuel avec désirs rares, une augmentation de poids, une fatigabilité avec altération de la mémoire et de l'attention. Un traitement à base d'hormones mâles n'a pas amélioré le sujet.

- A l'examen : .gynécomastie bilatérale importante et symétrique, de consistance ferme, atteignant le volume des seins d'une femme corpulente, et nécessitant le port d'un soutien-gorge. Présence d'une sensation de tension permanente et pénible. A la palpation : nodule profond de 3 à 4 centimètres de diamètre, douloureux à la pression. Mamelons pigmentés et surélevés. Pas d'écoulement de colostrum.

. testicule droit augmenté de volume, dur au toucher et infiltré, avec un gros noyau testiculaire au voisinage de l'épi-

didyme. Testicule gauche de consistance molle. Pénis et cordons normaux.

- Diminution importante de la libido. Procrée cependant trois enfants entre 1940 et 1946. Conservation d'une pilosité masculine thoracique. Pilosité pubienne à limite supérieure horizontale. Voix inchangée, visage juvénile et un peu empâté, musculature amoindrie, cage thoracique bien développée. Obésité : 84 kilos pour 1,70 m, répartition adipeuse de type féminoïde.

- Intervention en 1946

- Castration droite.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : Testicule augmenté de volume, de consistance dure en une moitié, l'autre moitié étant molle. Tumeur jaunâtre à la coupe, de 2 centimètres de diamètre.

- Histologie :.Tumeur épithéliale, avec mitoses rares, constituée par des cellules comparables entre elles, et prenant parfois une disposition pseudo-acineuse rappelant un peu les aspects de corps de Call et Exner trouvés dans les tumeurs de la granulosa. Noyaux cellulaires arrondis, chromatine granuleuse, et présence de plusieurs nucléoles. Le cytoplasme est dense. Par places : aspect spongiocytaire. Traces minimes de lipoïdes. Pas de glycogène en abondance, bien que certains groupements cellulaires rappellent ceux observés dans les séminomes.

.Testicule adjacent à la tumeur : spermatozoïdes rares et mal différenciés. Images de dégénérescence tubulaire.

- Etude biologique

- Activité oestrogène et gonadotrophique des urines par 24 heures.

.Avant l'intervention

Oestrogènes	:	1000 US/Litre
Gonadotrophines	:	Inf. à 50 US/Litre
Phénolstéroïdes	:	230 Gammas
Prégnandiol	:	2,2 mg
Stéroïdes glycur.	:	11,7 mg
17-cétostéroïdes	:	12,4 mg.

.Après l'intervention

Oestrogènes	:	Inf. à 200 UR/Litre
Androgènes	:	Inf. à 200 UR/Litre
Gonadotrophines	:	20 UR/Litre
Phénolstéroïdes	:	140 et 65 gammas
Stéroïdes glycur.	:	[illegible] mg
17-Cétostéroïdes	:	1,2 ; 8,5 et 8,8 mg.

- Evolution post-opératoire

- Réapparition de la libido. Diminution de la gynécomastie après quelques mois. Disparition de la fatigue, amaigrissement. La toison pubienne devient losangique.

7) Cas de LEWIS & STOCKARD, 1950

- Etude clinique

Homme de 68 ans.

- Depuis trois mois : gynécomastie bilatérale importante.

- A l'examen : . apparence de poitrine féminine. Pas de sécrétion mammaire.

. découverte d'une tumeur testiculaire droite, située dans le lobe supérieur d'un testicule qui a doublé de volume. La tumeur est ferme, lobulée.

- Pas de diminution de la libido. Les caractères sexuels secondaires sont de type masculin. La prostate est plus petite que normalement.

- Intervention en 1948

- Castration droite.

- Anatomie-pathologique

- Testicule : Tumeur encapsulée de 6,5 centimètres de diamètre, occupant les 3/4 supérieurs du testicule. Jaune-clair à la coupe.

- Biopsie mammaire : galactophores nombreux. Epithélium hyperplasique.

- Etude biologique

Ascheim-Zondek positif pour Prolan "A".

- Dosages avant et après intervention :

17-Cétostéroïdes	:	normaux
Gonadotrophines	:	normales
Oestrogènes	:	non augmentés
Prégnandiol	:	augmenté : 17, 11 et 9 mg après intervention : 8, 6 et 7 mg.

- Evolution post-opératoire

- Régression de la gynécomastie. La prostate augmente de volume après l'exérèse de la tumeur.

- Les auteurs pensent qu'il ne s'agit pas d'une tumeur à cellules de Leydig, mais d'une tumeur à cellules de Sertoli peu différenciées, évoquant le lutéome de l'ovaire ou la tumeur lutéinisante à cellules de la granulosa.

8) Cas de GRABSTALD, HAINES & MORROW, 1951

- Etude clinique

Homme de 32 ans.

- Hospitalisé en 1948 pour augmentation bilatérale progressive des glandes mammaires évoluant depuis 4 ans, accompagnée de fatigue, de douleurs et d'oedème des deux chevilles et d'une diminution de la libido.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale importante. Testicule gauche légèrement plus petit que normalement, présentant une tumeur nodulaire dure à son pôle supérieur. Testicule droit atrophique à la suite d'un traumatisme remontant à l'enfance.

- Troubles sensitifs minimes, séquelles d'une hémiplégie remontant à 1946. Depuis cette date : douleurs sous-sternales, brèves mais intenses, de type angineux, augmentant à l'effort. Xanthome du tendon d'Achille. Cholestérol supérieur à 5 grammes/litre.

- Intervention en 1948

- Ablation de la tumeur.

- Anatomie-pathologique

- Tumeur testiculaire intraparenchymateuse, dure, bien encapsulée, facilement énucléable. Taille 1 centimètre de diamètre. Coloration brune à la coupe.

- Pas de signes histologiques d'envahissement. Absence de mitoses. Présence de cristaux de Reinke.

- Etude biologique

Réaction de Friedmann : négative.

- Evolution post-opératoire

Le sujet meurt d'un infarctus du myocarde un an après l'intervention.

9) Cas de CHRISTENSON & NETTLESHIP, 1952

- Etude clinique

Homme de 76 ans.

- Apparition d'une hydrocèle gauche à l'âge de 50 ans. Depuis 25 ans : ponction de cette hydrocèle 4 fois par an.

- 9 mois avant l'intervention : apparition d'une gynécomastie bilatérale transitoire qui dure 2 mois.

- Diminution de la libido depuis 3 ans. L'augmentation soudaine du testicule gauche, avec douleurs et congestion décide de l'

- Intervention d'urgence en 1949

- Castration gauche.

- Anatomic-pathologique

- Macroscopie : testicule de 3 fois 5 cm. de diamètre. Surface de section jaune-brunâtre, finement nodulaire d'un bout à l'autre. Tout le testicule est intéressé par la lésion.

- Histologie : structure particulière : rares groupes de tubes séminifères atrophiques, contenant quelques cellules spermatiques rudimentaires. Partout ailleurs, il ne reste de l'appareil séminifère que les membranes conjonctives des tubes, dont la structure n'est pas perturbée, avec à l'intérieur et autour de ces tubes une véritable infiltration par des cellules de Leydig. Sur cet aspect histologique particulier, les auteurs formulent l'hypothèse de l'origine épithéliale séminifère de la cellule interstitielle.

10) Cas de MAYERS, 1952

- Etude clinique

Homme de 26 ans.

- Gynécomastie bilatérale depuis un an, aggravée par un traitement de deux semaines avec 1 mg de Stilboestrol, par jour.

- Petite hydrocèle droite, avec palpation au niveau du pôle inférieur du testicule gauche, d'une zone indurée. Le liquide de ponction d'hydrocèle est normal.

- Intervention en 1948

- Castration gauche.

- Anatomie-pathologique

- Tumeur bien encapsulée de 26 mm. de diamètre. Aspect histologique typique de tumeur à cellules de Leydig. Absence de mitoses. Testicule adjacent : spermatogénèse altérée ; diminution du nombre des cellules de Leydig.

- Etude biologique

Avant l'intervention : Prolans "A" inférieurs à 16 US.

Après l'intervention : Oestrogènes totaux : 4,7 gammas
Androgènes totaux : 12,3 mg.
Gonadotrophines : Ø.

- Evolution post-opératoire

- Augmentation très importante de la libido, qui se maintient à un niveau anormalement élevé encore un an après l'intervention. Régression de la gynécomastie.

11) Cas de MARTI, WENZ, ZOLLINGER & KOLLER, 1953

- Etude clinique

Homme de 68 ans.

- 7 semaines avant l'hospitalisation : augmentation du scrotum, accompagnée d'une augmentation de la glande mammaire gauche.

- A l'examen : Hydrocèle volumineuse de la taille d'une tête d'enfant. Gynécomastie gauche de la grosseur d'un oeuf de canard. Une gynécomastie gauche transitoire se serait déjà produite un an avant.

- Hypertension artérielle importante : 275/170 mm Hg.

- Intervention en 1953

- Castration droite avec curage ganglionnaire inguinal.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : . Tumeur : bien séparée du testicule par une paroi épaisse. Diamètre : 8 x 6 cm. Poids : 260 g. Jaune-brun à la coupe.

Aspect multinodulaire avec des nodules de tailles différentes. La tumeur est molle ; présence de petites saillies gélatineuses au centre comme à la périphérie, alternant avec des zones brun-jaunâtres correspondant à la tumeur.

. Le testicule adjacent à la tumeur est réduit à un mince croissant. Epididyme : normal.

- Histologie : . Tumeur : pas d'envahissement de la capsule. A certains endroits : aspect de glande endocrine rappelant la zone réticulée de la cortico-surrénale ; à d'autres : les cellules, d'aspect polymorphe, s'agglutinent en colonnes étroites au milieu d'un stroma lâche, presque oedémateux et des mitoses y sont reconnaissables. La majorité des cellules est cependant de forme polygonale, avec un protoplasme abondant éosinophile. Les noyaux contiennent de gros nucléoles. Présence parfois de plusieurs noyaux par cellule. Par places : pigment brunâtre diffus. Présence de cristaux soudanophiles. Absence de cristaux de Reinke.

. Le testicule adjacent est comprimé.

- Etude biologique

- Avant l'intervention : Réaction d'Ascheim-Zondek négative.

- Analyse chimique de la tumeur : 85 gammas d'oestradiol,
15 gammas d'oestrone, pour
260 grammes de tissu tumoral.

- Evolution post-opératoire

- La tension artérielle chute à 160/90 mm Hg, après l'intervention.

- Cinq mois après la castration : pas de récidive ni de métastases. Régression presque complète de la gynécomastie gauche.

- Les auteurs pensent que leur tumeur provient de tissu cortico-surrénalien aberrant, tout en insistant sur la grande ressemblance histologique avec les tumeurs à cellules de Leydig.

12) Cas de GUINET, NOEL & MORNEX, 1953

- Etude clinique

Homme de 28 ans.

- Le sujet découvre il y a un an une petite tuméfaction indolore à la partie supérieure du testicule gauche. Trois mois plus tard : apparition d'une hypertrophie bilatérale des glandes mammaires débutant à gauche. Amé-

lioration transitoire après un traitement androgène.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale, prédominant à gauche, surplombant le thorax de 6 cm. à gauche et de 4 cm. à droite. Tumeur testiculaire gauche au niveau du pôle supérieur, indolore, et qui se caractérise par une augmentation de volume, de densité et de dureté de l'ensemble de la glande.

- Pas de diminution de la libido. Caractères sexuels secondaires de type masculin.

- Intervention en 1953

- Castration gauche.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : tumeur intraparenchymateuse, de la taille d'un noyau de cerise, ferme, jaunâtre à la coupe, bien délimitée par une capsule, sans nécrose, ni hémorragie.

- Histologie : .Structure histologique identique sur tous les fragments : cellules volumineuses, polyédriques, à cytoplasme abondant éosinophile ; noyau volumineux, excentrique. Nombreuses mitoses. Par endroits : aspect clair spongiocytaire des cellules. Ailleurs : protoplasme assez éosinophile, noyau dense, pycnotique. Architecture : travées d'aspect hépatoïde ou amas pseudo-acineux ou fragments pauci-cellulaires, évoquant la glomérulée surrénalienne. Travées fibreuses cloisonnant la tumeur. Capillaires sinusoïdes. Inégale répartition des graisses soudanophiles.

.Le tissu testiculaire non tumoral présente des altérations tubulaires importantes : aucune évolution spermatique normale ; présence soit de cellules d'aspect sertolien, soit d'éléments paraissant être des spermatogonies avortées.

- Etude biologique

- Avant l'intervention

Gonadotrophines chorioniques	:	test négatif
FSH	:	2 dosages compris entre 6 et 40 U
17 CS neutres	:	9,7 mg et 10 mg/24 heures
Folliculine	:	inférieur à 10 gammas.
Glycuronides totaux augmentés	:	21,1 et 16,4 mg/24 heures
Prégnandiol augmenté	:	9,6 et 6,4 mg/24 heures.

- Après l'intervention

Gonadotrophines chorioniques	:	Test négatif
FSH	:	2 dosages compris entre 8 et 40 U
17 CS neutres	:	9 mg et 10,8 mg/24 heures

Glycuronides totaux : 4,4 et 6 mg/24 heures
Prégnandiol : 2,5 et 2 mg/24 heures.

- Evolution post-opératoire

- Régression partielle de la gynécomastie après quinze mois. Pas de récidive, ni de métastases.

13) Cas de MACQUET, WEMEAU & DEFRANCE, 1955

- Etude clinique

Homme de 29 ans.

- Consulte pour une récidive d'hydrocèle opérée un an auparavant et pour un développement mammaire bilatéral progressif, légèrement douloureux et prédominant à gauche.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale. Tumeur testiculaire gauche, non douloureuse, de la taille d'une petite cerise, enchassée dans la glande au niveau du pôle supérieur. Présence simultanée d'une légère lame d'hydrocèle. Testicule droit et cordons normaux. Pénis de taille normale.

- Libido normale. Pilosité de type masculin. Pas de modifications de type féminoïde.

- Intervention en 1954

- Castration gauche.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : nodule jaunâtre de la taille d'une pièce d'un franc, bien limité, enchassé dans le testicule au niveau de son pôle supérieur.

- Histologie : tumeur à point de départ des cellules interstitielles

- Etude biologique

Avant l'intervention

Prolanurie "B" : inf. à 100 U. Lapine/lit. de sérum.
Folliculinurie : 275 gammas.
Phénolstéroïdes : 480 gammas.
17-cétostéroïdes : 3,20 mg.
Corticoïdes totaux : 2,50 mg.

Immédiatement après l'intervention

Folliculinurie	:	80 gammas
Phénolstéroïdes	:	220 gammas
17 Cétostéroïdes	:	3,30 mg
Corticoïdes totaux	:	4,30 mg.

Six mois après l'intervention

Folliculinurie	:	42 gammas
Phénolstéroïdes	:	150 gammas
17-Cétostéroïdes	:	8,20 mg
Corticoïdes totaux	:	17,60 mg.

- Evolution post-opératoire

- La gynécomastie a presque disparu 7 mois plus tard.

14) Cas de DIAMOND & IMPINK, 1956

- Etude clinique

Homme de 30 ans.

- Depuis six semaines : gonflement indolore de la glande mammaire.

- A l'examen : gynécomastie unilatérale gauche, diffuse, de la taille d'un citron. Le testicule droit, augmenté de volume, présente à son pôle supérieur une masse dure, régulière, indolore, d'un diamètre de 2 centimètres. Il y a neuf ans, le sujet avait présenté une sensibilité douloureuse du testicule droit, soulagée par le port d'un suspensoir. Testicule gauche normal.

- Libido, voix, pilosité, organes génitaux externes sont normaux. Sa femme est enceinte.

- Intervention

- Castration droite.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : masse encapsulée, bien circonscrite. Surface de section jaune pâle. Taille : 2,5 x 2,3 cm. Présence de calcifications.

- Histologie : .Cellules à cytoplasme vacuolé. Mitoses rares. Pas de signes d'envahissement de la capsule. Rares plages fibreuses ; quelques aires de nécrose hémorragique ; quelques calcifications sont visibles. Présence de gouttelettes graisseuses dans les cellules (SCHARLACH).

.Signes de compression tubulaire du tissu glandulaire autour de la tumeur. Spermatogénèse présente. Conclusion : tumeur bénigne à cellules de Leydig.

- Etude biologique

- La réaction d'Ascheim-Zondek, positive avant l'intervention, devient négative deux semaines après.

- Evolution post-opératoire

- La gynécomastie a presque complètement disparu dix mois après l'opération. Pas de changement de la libido.

15) Cas de DALGAARD & HESSELBERG, 1957

- Etude clinique

Homme de 34 ans.

- Il y a 4 ans : hypertrophie transitoire des deux glandes mammaires qui régresse après quelques mois. Depuis deux ans : douleurs en coup de poignard au niveau du testicule droit, dont le pôle supérieur est plus dur que celui du testicule gauche. Depuis six mois : réapparition de l'hypertrophie bilatérale des glandes mammaires.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale. Présence d'un nodule ferme de la taille d'une noisette au pôle supérieur du testicule droit. Testicule gauche, épididymes, cordons, prostate et pénis sont normaux.

- Pas de troubles de la libido. Voix grave, barbe normale, distribution masculine de la pilosité pubienne. Marié, deux enfants.

- Intervention en 1956

- Extirpation de la tumeur
- Mastectomie bilatérale.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : petite hydrocèle. Tumeur brunâtre, bien encapsulée, facilement énucléable et finement lobulée. Taille : 2,2 + 2,0 + 1,1 centimètres

- Histologie : capsule bien individualisée présentant sur sa face extérieure quelques tubes séminifères atrophiques. De minces bandes de tissu conjonctif divisent la tumeur en lobules riches en éléments cellulaires et pauvres en stroma conjonctif. Les cellules sont grandes, polyédriques, hépa-

toïdes, de taille variable et différemment colorables. La plupart présente un cytoplasme abondant granuleux et éosinophile, alors que les autres ont un cytoplasme clair encore plus abondant et faiblement colorable. Les noyaux sont pour la plupart vésiculeux et clairs avec un nucléole, alors que d'autres contiennent plus de chromatine et sont moins réguliers. La majorité des cellules ne contient pas de graisses, mais quelques-unes contiennent des grains soudanophiles. Pas de mitoses. Pas de cristalloïdes.

- Etude biologique

Avant l'intervention

FSH	:	inférieure à 40 US/24 heures
Oestrogènes	:	inférieurs à 18 US/24 heures
17 CS	:	6,2 mg/24 heures
Ascheim-Zondek	:	négatif.

Quatre mois après l'intervention

17 CS	:	5-7 mg/24 heures.

- Evolution post-opératoire

- Pas de récidive après sept mois. Libido inchangée.

16) Cas de MAGENDIE, VINCENDEAU, REGNIER & CALAMEL, 1957

- Etude clinique

Homme de 32 ans.

- Il y a trois ans : augmentation de volume des glandes mammaires, accompagnée de quelques sensations paresthésiques : picotements, démangeaisons.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale importante douloureuse, avec une sensation spontanée désagréable de gêne et de gonflement. L'aréole est saillante, le mamelon peu développé, la consistance de la glande est souple, homogène et élastique. Il ne se fait aucun écoulement. Le testicule droit, légèrement plus grand que le gauche, est le siège, au niveau de son pôle supérieur d'une petite tumeur, dure, de 15 mm de diamètre. Les organes génitaux externes sont normalement développés. La prostate est normale.

- Pas de diminution de la libido. L'aspect est viril, barbe et moustache poussent bien, la pilosité pubienne est du type masculin et de nombreux poils ornent le thorax. Marié, et père d'un enfant.

- Intervention en 1955

- Castration droite.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : tumeur de coloration brune à reflets violacés, de la taille d'une cerise, située au niveau du pôle supérieur du testicule, relativement molle et facilement énucléable.

- Histologie : les limites microscopiques sont moins précises, et il existe quelques petits îlots tumoraux à distance de la masse tumorale principale. La tumeur présente une disposition endocrinienne : elle est composée de travées et de nappes de cellules arrondies ou polyédriques tassées les unes contre les autres avec quelques rares cloisons conjonctives. Nombreux capillaires. Ces cellules sont volumineuses, possèdent un fort noyau nucléolé et offrent peu d'anomalies et de mitoses. Le cytoplasme est abondant, mais suivant les cellules, il est moyennement acidophile, ou clair quasi spumeux. Pas de cristaux de Reinke. A la périphérie de la tumeur, il existe en plus, des petits groupes cellulaires d'aspect simplement adénomateux, dont les cellules sont tout à fait semblables aux cellules de Leydig. Testicule adjacent à la tumeur : tubes séminifères dilatés avec diminution des éléments de la lignée séminale. Diminution du nombre des cellules de Leydig.

- Etude biologique

- Avant l'intervention

FSH	:	15 US
Phénolstéroïdes	:	172 gammas
Folliculine	:	80 gammas
GBS 13	:	37,7 mg.
17 CS	:	18 mg.
Prolans	:	Ø

- Evolution post-opératoire

- Après 17 mois : pas de récidive ni de métastases. La gynécomastie a peu régressé, mais est à présent indolore.

17) Cas de EISENSTADT & PETRY, 1957

- Etude clinique

Homme de 42 ans.

- Tuméfaction testiculaire droite qui serait présente depuis plusieurs années, sans avoir changé ni de taille, ni de forme, ni de consistance. Depuis 4 mois : augmentation progressive de volume et tension des glandes mammaires.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale symétrique. Mamelons élargis et pigmentés. Tumeur testiculaire droite, dure, de la taille d'une noisette.

- Libido diminuée. Les caractères sexuels secondaires sont normaux.

- Intervention en 1956

- Castration droite.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : tumeur circonscrite, bien encapsulée, de 1,5 centimètre de diamètre. Pas de nécrose, ni d'hémorragie.

- Histologie : absence de mitoses. Pas de cristaux de Reinke. Testicule adjacent à la tumeur : hypoplasie des tubes séminifères.

- Etude biologique

- Avant l'intervention

17 CS	:	13,5 mg/24 heures
17 OH	:	7,4 mg/24 heures
Corticostéroïdes	:	14,0 mg/24 heures
FSH	:	entre 6 et 16 US
Oestrogènes	:	60 mg/24 heures.

- Trois mois après l'intervention

Oestrogènes	:	20 mg/24 heures.

- Evolution post-opératoire

- Augmentation de la libido. Régression de gynécomastie en quelques semaines.

18) Cas de DECOURT, TOURNEUR & LOUCHART, 1957

- Etude clinique

Homme de 28 ans.

- Depuis deux ans : augmentation progressive du volume des glandes mammaires. Un traitement androgène n'apporte aucune amélioration.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale importante et symétrique, légèrement douloureuse, de consistance homogène, modérément tendue, de la taille d'une grosse orange. Le mamelon ne laisse sourdre aucun écoulement. Tumeur testiculaire de la grosseur d'un oeuf de poule, homogène, n'infiltrant pas les téguments.

- Pas de diminution de la libido. Mariage infécond. Spermogramme : 4.400/mm cube. Morphologie normale avec cependant un élargissement du diamètre bitrochantérien : 362 mm.

- Intervention en 1956

- Hémicastration.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : tumeur sphérique bien limitée par une capsule fibreuse. A la coupe : brun-jaunâtre, semée d'hémorragies.

- Histologie : cellules groupées en amas ou en cordons pleins, parcourus par des capillaires sinusoïdes. Polyédriques ou fusiformes, leur cytoplasme est plus ou moins éosinophile, un peu granuleux, sans vacuoles. Le noyau est rond, excentré. Par places : présence de cellules dégénératives avec noyau en pycnose. Pas d'anomalies cytologiques. Mitoses rares. Pas de cristaux de Reinke. Par places : suffusions hémorragiques. Testicule tumoral : les tubes séminifères présentent une maturation gonadique complète avec réduction quantitative de la spermiogénèse. Le testicule opposé est normal (biopsie).

- Etude biologique

- Avant l'intervention

Gonadotrophines	:	entre 5 et 10 US/24 heures
3 Alphastéroïdes	:	16 mg/24 heures
17 CS	:	8,6 mg/24 heures
Prégnandiol	:	1,3 mg/24 heures
Folliculine	:	20 mu grammes

- Elévation transitoire des Gonadostimulines après l'intervention : 100 U.

- Un an après :
Gonadostimulines : entre 25 et 50 U.

- Evolution post-opératoire

- Diminution de la tension mammaire. Pas de modification de la gynécomastie après trois mois. Persistance de l'oligospermie.

19) Cas de HERMANN, BUCKNER & BASKIN, 1958

- Etude clinique

Homme de 20 ans.

- Il y a 4 mois : augmentation de volume de la glande mammaire gauche, suivie un mois plus tard d'un développement de la glande mammaire droite. Parfois sécrétion claire, incolore.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale, prédominant à gauche. Aréoles élargies, tissu glandulaire ferme, tendu à la palpation. Pas de sécrétion mammaire durant l'hospitalisation. Petite masse dure d'un centimètre de diamètre au pôle supérieur du testicule droit. Testicule gauche et organes génitaux externes sont normaux.

- Diminution de la libido depuis un mois. Légère obésité.

- Intervention

- Hémicastration droite.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : testicule grossièrement normal. Tumeur bien circonscrite, brun- rougeâtre à la coupe.

- Histologie : .Tumeur : elle est constituée d'amas denses de cellules polyédriques avec cytoplasme éosinophile, et un noyau rond ou ovale, contenant deux nucléoles. De nombreuses cellules sont vacuolées. Absence de mitoses, de pigments et de cristalloïdes. Le stroma est constitué d'un réseau de capillaires sinusoïdes.

.Le testicule adjacent présente un appareil tubulaire de configuration normale, mais avec une spermatogénèse très diminuée. Les cellules de Sertoli présentent parfois des vacuoles. Cellules de Leydig diminuées en nombre, très vacuolisées, avec peu de granulations et pas de cristalloïdes.

- Etude biologique

- Gonadotrophines chorioniques : négatif à 750 mmu/24 heures
  FSH : positif à 13 et négatif à 52 mmu/24

Stéroïdes urinaires/24 h.	avant	et après intervention.
.Epiandrostérone et déhydroépiandrostérone	2,2 mg.	0,9 mg
.Androstérone	1,2 mg	1,9 mg
.Etiocholanolone	2,9 mg	5,0 mg
.11-Oxy-17 Cétostéroïdes	1,8 mg	1,9 mg
.Oestriol	15,7 gammas	non déterminé
.Oestrone	6,6 gammas	- -
.Oestradiol 17 bêta	3,2 gammas	- -

- Evolution post-opératoire

- La gynécomastie régresse en neuf mois. Un an après le spermogramme est normal et l'épouse du sujet est enceinte.

20) Cas de RITCHIE, 1959

- Etude clinique

Homme de 58 ans.

- Il y a deux mois mois : augmentation douloureuse de la glande mammaire gauche. Depuis quelques jours : douleur à droite. Traumatisme du scrotum à l'âge de 10 ans. Depuis neuf ans : croissance très lente et progressive du testicule gauche.

- A l'examen : gynécomastie gauche avec présence d'un nodule profond. Tumeur testiculaire gauche associée à une petite hydrocèle vaginale.

- Pas de diminution de la libido. Barbe normale.

- Intervention en 1957

- Castration gauche.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : tumeur de 4 x 5 x 4 cm., lobulée, occupant presque tout le testicule et de couleur gris-jaunâtre. Il ne reste qu'un mince croissant de tissu glandulaire à la partie antéro-inférieure du testicule.

- Histologie : la tumeur est composée d'amas irréguliers de grandes cellules à noyau rond, et à cytoplasme abondant, souvent légèrement éosinophile. Les noyaux ont parfois des tailles différentes et certains sont hyperchromatiques. Présence de quelques mitoses. Certains amas de cellules plus grandes, à noyaux plus petits et à cytoplasme spumeux évoquent la surrénale. La coloration des graisses en révèle dans de nombreuses cellules. Présence de cristaux de Reinke. Pour l'auteur, la tumeur présente un faible degré de malignité, car elle est histologiquement moins bien différenciée qu'une tumeur à cellules de Leydig habituelle.

- Etude biologique

- Gonadotrophine chorionique : négatif par test de Hogben.

- Evolution post-opératoire

- Régression de la gynécomastie après trois mois. Le testicule restant a augmenté de volume.

21) Cas de HEIDEMAN, 1959

- Etude clinique

Homme de 23 ans.

- Il y a quatre ans : apparition d'une hypertrophie bilatérale des glandes mammaires, qui entraîne une intervention plastique chirurgicale. Depuis trois ans : tuméfaction testiculaire gauche. Depuis un an : nouvelle hypertrophie mammaire bilatérale avec tension.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale modérée prédominant à gauche. Testicule gauche légèrement augmenté de volume, avec présence d'un nodule ferme occupant les deux tiers inférieurs du testicule. Testicule droit atrophié.

- Libido et puissance sont normales. Père d'un enfant depuis un an. Il présente cependant quelques signes de démasculinisation : barbe rare, voix efféminée, aspect doux, traits fins.

- Intervention en 1957

- Hémi-castration gauche.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : tumeur bien limitée par une capsule fibreuse. Taille 2,2 x 2,5 x 2,0 cm. A la coupe : surface bigarrée, avec îlots irréguliers jaunes ou bruns, et des petites zones de congestion ou de ramollissement.

- Histologie : .Tumeur ayant pris naissance dans la glande et constituée en majorité de cellules interstitielles bien différenciées, ayant un gros noyau hypochrome rond ou ovale, un abondant cytoplasme éosinophile et une membrane bien distincte. A certains endroits : les cellules se présentent sous la forme d'amas bien limités, et d'aspect uniforme. Mitoses rares. Pas de cristaux de Reinke. Coloration des graisses : présence de lipides en quantité importante dans le cytoplasme des cellules tumorales. La tumeur est parcourue par de grosses travées fibreuses supportant des vaisseaux sanguins. Dans ces zones, les cellules tumorales apparaissent moins denses et certaines ont un cytoplasme vacuolé.

.Testicule adjacent : spermatogénèse diminuée,

hypoplasie modérée de l'épithélium germinatif. Les cellules interstitielles sont clairsemées.

- Etude biologique

-Gonadotrophines :

Avant l'intervention	:	inf. à 3 US/24 heures
Un mois et demi après	:	48 US/24 heures
22 mois après	:	24 US/24 heures.

-17 CS

Avant l'intervention	:	17,5 mg/24 heures
Un mois et demi après	:	26,7 mg/24 heures
22 mois après	:	21,8 mg/24 heures.

-17 OH corticoïdes

Avant l'intervention	:	7,8 mg/24 heures
Un mois et demi après	:	5,4 mg/24 heures
22 mois après	:	12,6 mg/24 heures.

-Oestrogènes

Avant l'intervention	:	30 UR/24 heures
Un mois et demi après	:	Sup.à 24 UR/24 heures
22 mois après	:	10 UR/24 heures.

- Evolution post-opératoire

- L'excrétion des 17 CS a doublé en une semaine.

- Quelques semaines après l'intervention : la barbe est plus drue, la voix plus grave. Force et endurance ont augmenté. La gynécomastie a régressé.

- 4 mois après l'intervention : légère fatigue. Tension dans le sein gauche, avec présence d'un nodule profond.

- 8 mois après l'intervention : le testicule restant a augmenté de volume et possède à présent une taille normale.

- 9 mois après l'intervention : naissance d'un second enfant.

-15 mois après l'intervention : légère gynécomastie bilatérale prédominant à gauche.

-22 mois après l'intervention : la gynécomastie a disparu à droite, et persiste légèrement à gauche.

22) Cas de PHILIPP, 1959

- Etude clinique

Homme de 22 ans.

- Depuis deux ans : gêne et gonflement mammaire prédominant à gauche. Régression après un traitement androgène. Depuis peu : diminution de taille du testicule gauche et perte de poils dans la région thoracique et la région pubienne.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale plus importante à gauche. Pigmentation aréolaire. Augmentation de volume du testicule droit ; palpation d'une tumeur et présence d'une petite hydrocèle.

- Diminution de la libido. Diminution de la pilosité thoracique et pubienne.

- Intervention en 1958

- Castration droite après ponction-biopsie.

- Anatomie-pathologique

- Ponction-biopsie

Testicule environnant : normal.
Tissu tumoral : tumeur à cellules de Leydig.
Liquide de ponction : présence de cellules de Leydig.

- Macroscopie : tumeur encapsulée de 2 à 3 centimètres de diamètre.
- Histologie : tumeur à cellules de Leydig, sans signes de malignité.

- Etude biologique

- Réaction d'Aschheim-Zondek	: négative
17-cétostéroïdes	: normaux : 12,7 mg/24 heures
Oestrone	: 7,6 mug
Oestradiol	: 2,5 mug
Oestriol	:14,9 mug
Total	:25,4 mug.

- Un an après l'intervention, le taux des oestrogènes reste élevé, alors que tous les symptômes ont disparu.

- Evolution post-opératoire

- Deux mois après l'intervention, le testicule gauche revient à une taille normale. Les poils pubiens et thoraciques repoussent. La libido réapparaît.

23) Cas I de WARD, KRANTZ, MENDELOFF, HALTINANGER, 1960

- Etude clinique

Homme de 58 ans.

- Hospitalisation pour hydrocèle gauche avec transillumination incomplète. Le testicule droit est atrophique. Une exploration chirurgicale du testicule gauche ne révèle pratiquement pas d'hydrocèle, mais un gros testicule.

- Pas de gynécomastie. Pas de troubles de la libido.

- Intervention en 1954

- Castration gauche.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : testicule de 6 cm. de diamètre. Vaginale épaissie contenant quelques nodules diffus grisâtres. Le parenchyme glandulaire n'est plus reconnaissable. Il est remplacé par du tissu tumoral ferme, brun foncé.

- Histologie : le parenchyme est envahit par la tumeur. Il ne reste que quelques tubes séminifères comprimés, pour la plupart atrophiques. Dans quelques-uns cependant, persiste une légère activité germinative. La tumeur est composée de cordons et d'amas de cellules polyédriques, de taille moyenne, uniformes, avec un noyau rond contenant un gros nucléole et un réseau de chromatine à la fois fin et grossier. Le cytoplasme est granuleux, éosinophile, parfois vacuolé et présentant alors une réaction positive à la coloration des graisses. Présence de quelques mitoses et de rares cristaux de Reinke.

Infiltration tumorale dans le hile et dans l'épididyme. Des cellules tumorales sont trouvées dans les capillaires de l'albuginée.

- Evolution post-opératoire

- Diminution passagère de la libido.

- 1955 : apparition de gynécomastie bilatérale.

- 1956 : hospitalisation pour douleurs de l'angle costo-vertébral gauche avec irradiation ombilicale.

Palpation : masse tumorale profonde de l'abdomen à gauche.

Radiothérapie (3200 R): ne soulage que la douleur.

Exploration chirurgicale : elle révèle une tumeur nodulaire solide, rétropéritonéale, inopérable, englobant le pédicule rénal gauche et une petite métastase près du rein droit.

Biopsie de la tumeur : métastase à cellules de Leydig, avec en plus une infiltration tumorale de cellules géantes monstrueuses mono- ou polynuclées. Présence de cristaux de Reinke.

Gynécomastie bilatérale importante avec nodules profonds.

- 1958 : apparition d'hématuries et d'hypertension artérielle. Pas d'urémie. Pas de métastase pulmonaire.

- 1959 : urographie intraveineuse : rein gauche muet. Décès au courant du mois de juillet.

- Etude biologique

Excrétion urinaire par 24 heures

	17 OH Corticoïdes	17 Cétostéroïdes
1956 :	11,10 mg	302 mg
1957 :	12,27 mg	1156 mg
1958 :	8,69 mg	1473 mg
1959 :	44,30 mg	1860 mg.

- Gonadotrophines : inf. à 6,6 US.

- Oestrogènes :	Totaux	Oestrone	Oestradiol	Oestriol
1958	700 mug	489 mug	74 mug	137 mug
1959	480 mug	325 mug	55 mug	100 mug.

24) Cas II de WARD & coll., 1960

- Etude clinique

Homme de 43 ans.

- Hospitalisé pour une hypertrophie mammaire bilatérale sensible dont le début remonte à trois ans.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale ; hypertrophie des mamelons ; nodules glandulaires profonds bilatéraux. Découverte d'un nodule ferme dans le pôle supérieur du testicule droit, qui apparaît plus gros que le testicule gauche.

- Pas de diminution de la libido. Prise de poids depuis cinq ans.

- Intervention en 1950

- Castration droite.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : la section du testicule montre une tumeur de 3 x 2 cm, bien circonscrite, molle, lobulée, gris-jaunâtre et contenant de petits kystes hémorragiques.

- Histologie : tumeur composée d'amas cellulaires disposés en gros lobules. Cellules de taille moyenne, polyédriques, parfois fusiformes dans les zones comprimées. Membranes cellulaires floues ; cytoplasme éosinophile, parfois granuleux. Noyaux ronds et uniformes, contenant de gros nucléoles et un fin réseau chromatinien. Pas de mitoses. Le parenchyme testiculaire adjacent contient une deuxième tumeur microscopique identique à la tumeur principale. Spermatogénèse et maturation des spermatozoïdes sont normales dans les tubes séminifères.

- Etude biologique

- Avant l'intervention : recherche des Prolans "A" : négative.
  Autres dosages : normaux.

- Evolution post-opératoire

- 1958 : persistance de la gynécomastie après huit ans. Légère chute de poids.
- 1960 : pas de récidive, ni de métastases dix ans après l'ablation du testicule.

25) Cas I de BAINES, BROOKES & HALLEY, 1962

- Etude clinique

Homme de 29 ans.

- Hospitalisé pour hypertrophie mammaire bilatérale datant de trois mois.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale diffuse, ferme, de type féminin. Petit nodule (1 cm) dans le pôle supérieur du testicule gauche, normal par ailleurs. Atrophie testiculaire droite après traitement conservateur d'une torsion du testicule remontant à 10 ans.

- Pas de troubles de la libido.

- Intervention

- Enucléation de la tumeur
- Biopsie du pôle inférieur du testicule.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : tumeur bien circonscrite de 1 x 1,5 cm, jaune-rougeâtre à la coupe.

- Histologie : .Tumeur typique à cellules interstitielles. Les cellules ont un aspect assez uniforme, avec un noyau rond contenant un ou deux nucléoles, un cytoplasme parfois vacuolé et contenant des lipides biréfringents. Pas de mitoses visibles. Réseau de capillaires sinusoïdes. La capsule fibreuse est infiltrée par places de cellules tumorales. A un endroit, plusieurs séminifères, non déformés, sont presque encerclés par du tissu tumoral. Donc : signes d'envahissement local.

.Biopsie testiculaire : elle montre soit des tubes atrophiques, soit des tubes avec prolifération de l'épithélium germinatif, mais sans maturation spermatique et avec des spermatogonies géantes et anormales.

- Etude biologique

- Dosages préopératoires.

Aschheim-Zondek	:	négatif	
Gonadotrophines	:	normales	
17 CS	:	12mg/24 heures	
17 OH	:	25mg/24 heures	
Oestrogènes urinaires	:	Oestriol	: 0,6 mu g.
		Oestrone	: 0,3 mu g.
		Oestradiol	: 0,2 mu g.

- Evolution post-opératoire

- Pas de récidive, ni de métastases après un an. La gynécomastie diminue progressivement.

26) Cas III de GOLDBERG, SEEGAR-JONES & WOODRUFF, 1963

- Etude clinique

Homme de 44 ans.

- Il découvre un an plus tôt un minuscule nodule du testicule gauche, mais n'arrive pas à convaincre deux urologues de l'existence de

cette tumeur. Depuis six semaines : gonflement mammaire unilatéral.

- A l'examen : petite tumeur testiculaire gauche. Gynécomastie unilatérale gauche.

- Le reste de l'examen physique est normal.

- Intervention

- Enucléation de la tumeur.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : petite tumeur de 3 mm de diamètre.

- Histologie : tumeur à cellules de Leydig.

- Etude biologique

Conadotrophine chorionique préopératoire : négative.

- Evolution post-opératoire

- Régression de la gynécomastie en six semaines.

27) Cas de GERVIG, COUNTRYMAN, HARRISON & GOTTSCHALK, 1964

- Etude clinique

Homme de 27 ans.

- Depuis six ans : augmentation progressive du volume des glandes mammaires. Pas de douleurs, pas de tension, pas de sécrétion.

- A l'examen : gynécomastie bilatérale importante avec glandes mammaires ptosées, flasques, aréoles augmentés, mamelons proéminants. Testicule gauche augmenté de volume, ferme, pesant mais non douloureux. Pénis normal.

- Pas de diminution de la libido. Voix masculine. Barbe claire. Disposition féminine des poils pubiens. Thorax glabre. Répartition féminine de la graisse. Marié, sans enfant . Cette gynécomastie importante le gêne dans son travail (conducteur de bulldozer).

- Intervention en 1954

- Castration gauche.

- Anatomie-pathologique

- Macroscopie : tumeur bien circonscrite de 2 cm. de diamètre. Capsule fibreuse épaisse, grise. Surface de section : orange, granuleuse et lobulée.

- Histologie : Alternance de plages cellulaires et d'espaces oedémateux. Cellules polyédriques avec cytoplasme réticulé ou finement vacuolé. Noyaux de tailles légèrement variables, ovales, contenant un gros nucléole. Le tissu conjonctif, en faible quantité, est parcouru par un réseau de capillaires sinusoïdes et noyé dans un stroma oedémateux.

- Etude biologique

- Corticoïdes et 17 CS : normaux
  Oestrogènes totaux : augmentés.

- Evolution post-opératoire

- Pas de régression de la gynécomastie après quatre mois : mastectomie bilatérale avec transposition des mamelons. Disparition de l'adiposité féminine. Augmentation de la barbe, les poils pubiens prennent une topographie masculine. Libido inchangée.

- Pas de récidive, ni de métastases après sept années.

28) Cas de PIERREPOINT, GRIFFITHS, GRANT & STEWART, 1966

- Etude clinique

Homme de 23 ans.

- Gynécomastie bilatérale tendue. Mamelons durs et surélevés.

- Testicule droit dur, augmenté de volume (6 cm), avec un nodule ferme de 3 cm. situé dans le pôle inférieur. Testicule gauche mou et atrophié. Pénis de taille normale.

- Diminution de la libido. Pas d'adiposité. Pilosité abondante, de type masculin. Sexe chromatinien : négatif.

- Intervention

- Enucléation de la tumeur du testicule droit ; excision d'une mince couche de tissu testiculaire péritumoral.

Il s'agit tout d'abord du cas W., rapporté brièvement par POWELL en 1938, et dans lequel des taux élevés d'oestrogènes ont été mis en évidence, à la fois dans les urines et dans la tumeur.

Ensuite du cas mentionné par PARKER en 1958, à propos du traitement chirurgical d'une métastase pulmonaire isolée, découverte neuf ans après ablation d'une tumeur à cellules de Leydig maligne. SILVERBERG et coll. (1966) rapportent que cet homme de 48 ans, survécut dix-sept ans à l'hémicastration et huit ans à l'intervention sur le poumon. La gynécomastie était apparue avec la métastase. Le bilan hormonal montrait une diminution de la FSH, et des 17-Cétostéroïdes normaux.

Enfin, des six cas avec gynécomastie, d'une série de 14 tumeurs du testicule à cellules de Leydig, rapportés par COLLINS et CAMERON (1964). Le bilan hormonal montrait dans deux de ces cas une augmentation de la production de FSH.

Deux observations ne nous semblent pas devoir entrer dans le cadre de cette étude, la gynécomastie des sujets étant un symptôme habituel de l'affection principale qu'ils présentaient.

Il s'agit tout d'abord d'un cas de tumeur testiculaire à cellules de Leydig observée dans un testicule féminisant avec pseudo-hermaphrodisme masculin, rapporté par DAINO & coll. en 1963 (42).

Ensuite, d'un cas de tumeur interstitielle associée à un syndrome de Klinefelter avec sexe chromatinien positif, rapporté par ARDUINO et GLUCKSMAN en 1963 (9). Les tumeurs à cellules de Leydig présentent habituellement un sexe chromatinien de type masculin (THEISS et coll., 1960) (154).

CHAPITRE DEUXIEME

I - Généralités - Fréquence.

II - Etude clinique.

III - Etude biologique.

IV - Anatomie-pathologique.

V - Diagnostic.

VI - Traitement. Evolution post-opératoire.

I - GENERALITES - FREQUENCES

A côté des tumeurs testiculaires des "cellules germinales" (Séminomes, Tératomes, Chorioépithéliomas) qui sont à l'origine de 95 % des tumeurs du testicule, les "tumeurs spécifiques non germinales" (à cellules de Leydig, de Sertoli, de la granulosa et les gonadoblastomes) constituent une rareté.

Avec un pourcentage variant suivant les auteurs, entre 0,5 % et 2 % des tumeurs testiculaires, les tumeurs à cellules de Leydig (ou tumeurs à cellules interstitielles, interstitiomes, gynandroblastomes, leydigiomes, adénomes leydigiens) représentent environ 1/50.000 de toutes les tumeurs (ROBSON, BRUCE et CHARBONNEAU, 1965) (136).

Rares chez l'hommes, elles sont beaucoup plus fréquentes chez le taureau, le bélier, le cheval et surtout le chien.

En 1952, DIXON et MOORE (49), sur 900 cas de tumeurs du testicule observées à l' "Armed Institute of Pathology" de Washington trouvent 12 tumeurs à cellules de Leydig, soit 1,2 %.

PATTON, SEITZMAN et ZONE (1960) (126), rapportent 570 cas de tumeurs testiculaires observées au "Walter Reed Army Hospital" de 1940 à 1959, dont 6 tumeurs à cellules interstitielles (1 %).

WARD et coll. (1960) (160), sur 104 tumeurs du testicule recensées au "Veterans Administration Hospital" d'Atlanta de 1935 à 1957 en trouvent 2 (1,9 %).

THOMPSON et coll. (1961) (156), en trouvent deux (1,1 %) sur une série de 178.

COLLINS et CAMERON (1964) (33), rapportent 14 cas de tumeurs à cellules de Leydig chez l'adulte (1,4 %) sur 995 tumeurs du testicule répertoriées dans le "Testicular Tumour Panel and Registry" entre 1958 et 1964.

Récemment, CABANNE (1966) (27), dans une statistique de 213 cas personnels, trouve 4 tumeurs des cellules interstitielles (2 %).

Enfin THOMAS, FOURNIER et ROUFFILANGE (1966) (155), sur 207 tumeurs du testicule observées et traitées au Val-de-Grâce entre 1950 et 1965 ont trouvé une tumeur à cellules de Leydig, soit 0,5 %.

Depuis le premier cas, publié par SACCHI, en 1895, (140), chez un enfant de 9 ans, et le premier cas certain chez l'adulte rapporté par CHEVASSU dans sa thèse en 1906 (30), plus de 130 cas de tumeurs à cellules de Leydig ont été publiés dans la littérature mondiale.

En 1952, DIXON et MOORE (49), en signalaient déjà 37 dont 10 décrits chez des enfants et 27 chez des adultes.

En 1955, GUINET, NOEL et MORNEX (67), en comptent une soixantaine, dont 24 développées chez des garçons.

DALGAARD et HESSELBERG, en 1957 (43), retrouvent 94 observations de tumeurs à cellules de Leydig dont 23 se rapportent à des enfants.

Pour GERWIG et coll. (1964) (57), le nombre de cas publiés serait de 134.

Récemment, WEICKER (1965) (162) dénombrait 36 cas de tumeurs interstitielles publiés chez l'enfant.

II - ETUDE CLINIQUE

Les tumeurs à cellules de Leydig se rencontrent à tous les âges, mais le tableau clinique qu'elles déterminent sera différent selon que la tumeur sera apparue avant ou après la puberté.

Chez le garçon, elle s'accompagnera constamment d'une pseudo-puberté précoce associant une poussée staturo-pondérale et une prématuration sexuelle.

Chez l'adulte, la présence d'une tumeur du testicule est souvent le seul signe mis en évidence. En effet, dans la majorité des cas, la tumeur ne détermine aucun trouble endocrinien. Les autres cas peuvent s'accompagner d'une gynécomastie.

En 1955, GUINET et coll. (67), notent une gynécomastie dans neuf cas sur une quarantaine (22,5 %). DALGAARD et HESSELBERG (1957) (43) la retrouvent dans 13 observations sur 70 (18,5 %). En 1959, HEIDEMAN (70) dénombre dans la littérature 17 tumeurs à cellules de Leydig avec gynécomastie. Elle est présente six fois dans une série de 14 tumeurs interstitielles de COLLINS et CAMERON (33).

On s'accorde actuellement pour évaluer, avec HEIDEMAN (70), à 30 % environ les proliférations testiculaires interstitielles de l'adulte s'accompagnant d'une gynécomastie.

A - Forme de l'enfant :

pseudo-puberté précoce avec macrogénitosomie

Il ne s'agit pas d'une vraie puberté précoce, car elle se fait sans maturation spermatogénétique, mais d'une virilisation prématurée provoquée par une surimprégnation de l'organisme par les androgènes que sécrète la tumeur. Le processus gonadostimulant responsable du passage de l'enfance à l'adolescence, ne se déclenchera en effet, qu'à l'âge habituel de la puberté.

Le début se fait en général avant 9 ans et neuf fois sur dix dans les cinq premières années de la vie (DESSEREY) (47).

Le cas le plus jeune semble avoir été rapporté par BRYCHTOVA et SVEJDA en 1958 (24), chez un nouveau-né de six heures avec verge augmentée.

A l'examen, ces enfants ont une taille excessive pour leur âge, avec allongement du tronc plus marqué que celui des membres. La musculature est bien développée et la force musculaire augmentée. Le poids est supérieur à ce qu'il devrait être.

La radiographie montre que les cartilages de conjugaison tendent vers une soudure précoce. Chez le sujet de JUNGCK et coll. (83), un garçon de six ans, la maturité osseuse était celle d'un enfant de 13 ans.

La virilisation précoce se traduit par un certain nombre de symptômes :

- La verge a une taille augmentée, avec dans certains cas, érectionsfréquentes et même éjaculations (sans spermatozoïdes);
- La pilosité pubienne et la barbe se développent plus ou moins bien;
- La voix mue ;
- La peau présente des modifications séborrhéiques et acnéiques ;
- On ne note par contre pas de prématuration intellectuelle, mais un certain degré d'agressivité a parfois été signalé.

Dans les observations de HUFFMANN (77), de TAVARES (152) et de JUNGCK et coll. (83), au tableau de pseudo-puberté précoce s'associe une

gynécomastie. LEWIS et STOCKARD (93) ont envisagé une tumeur des cellules de Sertoli à l'origine du cas publié par HUFFMANN. Pour GUINET, NOEL et MORNEX (67), cette hypertrophie mammaire n'est que l'homologue de la gynécomastie banale qu'on peut observer au cours de la puberté. (JULL et DOSSET (1964) (82) considèrent cette gynécomastie pubertaire comme une réponse du tissu mammaire à l'augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance hypophysaire, en présence de faibles quantités d'oestrogènes existant normalement chez l'enfant).

La tumeur testiculaire est en règle générale intra-testiculaire, modérée et unilatérale.

L'évolution de ces tumeurs semble être bénigne ; on ne note jamais d'extension loco-régionale, ni de propagation à distance.

B - Forme de l'adulte avec gynécomastie

Les cas rapportés sont peu nombreux. Après élimination de ceux qui sont considérés par certains auteurs comme des cas douteux (TEILUM (153), ØSTERGAARD (120), LEWIS et STOCKARD (93), CHRISTENSON et NETTLESHIP (32)), le nombre à retenir est de 24. Encore, dans l'un des cas, son auteur ne se prononce-t-il pas sur la nature exacte de la tumeur (MONASCHKIN (114)) et un certain doute plane-t-il quant à l'interprétation histologique d'un autre (DIAMOND et IMPINK) (48).

On peut y ajouter celui de POWELL (131), celui de PARKER et les six de COLLINS et CAHERON (33), qui sont rapportés sans détails par ces auteurs.

L'âge de ces malades s'échelonne entre 20 et 68 ans avec un maximum de fréquence entre 20 et 35 ans.

Le premier signe attirant l'attention des sujets est presque toujours un gonflement mammaire. C'est en effet par une gynécomastie que l'affection a débuté dans 15 des 24 cas publiés, et dans celui qui est rapporté ici.

C'est ainsi que dans les observations de GILBERT-DREYFUS (59) et de GERWIG (57), elle précédait de six ans la découverte de la tumeur testiculaire.

Dans 5 cas, cette gynécomastie a débuté par une hypertrophie mammaire unilatérale, suivie quelques semaines après (1 an et demi plus tard dans le cas de NATION) de l'hypertrophie de la glande mammaire opposée.

Une fois installée, elle se développe rapidement et atteint ses dimensions définitives en quelques mois. De volume parfois important, elle peut nécessiter le port d'un soutien-gorge (GILBERT-DREYFUS) (59), ou être un handicap dans l'accomplissement de certaines activités professionnelles, comme chez le malade de GERWIG (57). Souvent, le sujet accuse une tension et une gêne pénibles.

Dans quelques observations, l'apparence est exactement celle d'une poitrine féminine. Les mamelons sont surélevés et pigmentés.

La palpation peut-être douloureuse, et la présence de nodules glandulaires profonds est fréquemment notée.

Un suintement galactophorique a été mis en évidence dans le cas de HERRMANN (71), et dans le nôtre.

Le plus souvent, bilatérale, la gynécomastie peut cependant prédominer à gauche (5 fois) ou à droite (2 fois).

Les cas de MARTI (103), DIAMOND et IMPINK (48), RITCHIE (135), GOLDBERG (62) et l'un des 6 cas de COLLINS et CAMERON offrent un exemple curieux de localisation restée unilatérale.

La tumeur testiculaire bien qu'étant en principe la première en date, n'est le plus souvent décelée qu'après la gynécomastie.

Découverte d'examen (14 fois), comme le cas rapporté ici, ou découverte opératoire (MARTI (103), MACQUET (97)), elle n'est connue du sujet, antérieurement à la gynécomastie que dans six cas. Elle peut l'être alors depuis très longtemps et le malade de EISENSTADT et PETRY (50) la connaissait depuis plusieurs années, celui de RITCHIE (135) depuis neuf ans.

Sa croissance se fait très lentement.

Exceptionnellement douloureuse, elle est plutôt ressentie comme une pesanteur testiculaire.

HUFFMANN (77), BONSER et HAWKSLEY (19), RITCHIE (135), font état d'antécédents traumatiques du scrotum remontant à plusieurs années.

Les testicules, droit et gauche, sont atteints avec la même fréquence.

Le volume de la tumeur est habituellement modéré, et ce n'est souvent qu'une palpation très soigneuse des testicules qui permet de mettre en évidence, au niveau de l'un des pôles, un petit nodule enchassé, dur ou mou, de la taille d'un petit pois ou d'un noyau de cerise. Dans quatre cas pourtant (MONASCHKIN (114), MARTI (103), DECOURT (26), WARD I (160)), le volume atteint était celui d'un oeuf de poule, voire plus.

Une hydrocèle peut accompagner la tumeur (RITCHIE (135 ; PHILIPP (129)) et même la révéler (MARTI (103) ; MACQUET (97) ; WARD I (160)).

Des signes de féminisation et de démasculinisation peuvent quelquefois complèter le tableau.

La diminution de la libido est notée sept fois, aboutissant même à l'impuissance dans le cas de HUNT et BUDD (78).

La régression des caractères sexuels secondaires, ne paraît pas très importante.

Une diminution de la pilosité (barbe rare, thorax glabre, disposition féminine des poils pubiens) n'est signalée que dans cinq observations, englobant du reste aussi

les deux cas de voix efféminée

les deux cas de fatigue et de diminution de la force musculaire, et

deux des trois cas d'obésité féminoïde.

DECOURT (46) mentionne un élargissement du bassin chez son malade. Cette conformation gynoïde du bassin est aussi notée dans le cas rapporté ici.

L'atteinte du testicule non tumoral reste généralement peu marquée. Une certaine atrophie avec diminution de la consistance glandulaire a été

signalée neuf fois.

MONASCHKIN (114), DECOURT (46), HERRMANN (71) et GERWIG (57) font état d'une oligospermie.

Pourtant, la présence de ces troubles accessoires n'est pas constante, et dans près de la moitié des cas, la gynécomastie reste le symptôme unique.

Il reste à signaler les associations curieuses rapportées dans deux observations :

- la présence d'une xanthomatose avec hypercholestérolémie importante chez le malade de GRASBSTALD (64), qui devait entraîner la mort par infarctus du myocarde, un an après l'ablation de la tumeur ;
- une hypertension artérielle sévère chez le malade de MARTI (103), mais qui devait régresser dans les mois suivant l'intervention.

III - ETUDE BIOLOGIQUE

L'enquête hormonale repose de nos jours sur quelques examens essentiels, qui constituent un apport important dans l'étude des manifestations endocriniennes des tumeurs du testicule. Ils ne sont malheureusement pas pratiqués systématiquement et le bilan hormonal n'est souvent que fragmentaire dans les cas étudiés.

1) Recherche et dosage des gonadotrophines urinaires

a) Par les réactions du diagnostic biologique de la grossesse, dosant les gonadotrophines chorioniques ou HCG (human chorionic gonadotrophin).

- réaction de Aschheim-Zondek sur la souris,
- réaction de Reiprich sur la rate,
- réaction de Galli-Mainini sur le crapaud mâle,
- réaction de Hogben sur Xénopus Laevis femelle,
- réaction de Friedmann sur la lapine
- réaction de Brouha-Hinglais-Simonnet sur le souriceau mâle.

Les réactions d'Aschheim-Zondek et de Friedmann sont négatives dans le cas rapporté par TAVARES (1952) (152) chez un enfant de 7 ans, avec macrogénitosomie et gynécomastie.

Chez l'adulte, la réaction de Friedmann est toujours négative. La réaction d'Aschheim-Zondek n'est positive que dans les cas rapportés par HUNT et BUDD (78), et par DIAMOND et IMPINK (48).

b) Par le dosage plus spécifique

- de l'hormone de maturation folliculaire (ancien Prolan "A"), ou FSH (follicle stimulating hormone),
- de l'hormone de formation du corps jaune (ancien Prolan "B"), LH (lutéinizing hormone) ou ICSH (interstitialcell stimulating hormone).

Chez l'homme :

- FSH représente l'excitant naturel de la lignée germinale,
- ICSH celui du tissu leydigien.

Leur taux habituellement représenté par la FSH, s'exprime en unités-souris par 24 heures. Il est normalement de 6 à 25 unités.

(Nous rappellerons ici, que pour le Professeur M.ARON (10) de Strasbourg, la conception dualiste de la gonadostimuline doit être rejetée, et que la différence d'action entre les deux prétendues hormones gonadotropes, FSH et LH est purement quantitative).

Chez l'enfant, la FSH peut être élevée (DESSEREY) (47) et apparaître précocément dans les urines (MARTIN (104)).

Chez l'adulte, elle est généralement normale, ou parfois abaissée (HEIDEMAN (70); cas I de WARD (160)).

2) Dosage des 17-Cétostéroïdes urinaires

a) Dosage des 17-cétostéroïdes totaux

Ce sont les métabolites urinaires des androgènes testiculaires (1/3) et des corticoïdes (2/3). Ces derniers ont une double origine :

- androgènes surrénaliens d'une part, et
- 17-hydroxycorticoïdes (cortisol et cortisone) d'autre part.

Il convient de dire qu'ils ne reflètent pas toujours fidèlement l'activité hormonale à laquelle est soumis l'organisme.

ALBRIGHT (5), cité par TALBOT (151)), rapporte le cas d'un malade qui présentait un eunuchoïdisme, sans aucun signe de masculinisation malgré l'élimination urinaire de 30 mg. de 17-cétostéroïdes.

Inversement, il existe des pseudo-pubertés précoces où l'élimination des 17-cétostéroïdes n'est que légèrement supérieure à la moyenne.

Chez l'homme, l'élimination urinaire des 17 CS totaux par 24 heures est de 15 mg $\pm$ 4.

Chez l'enfant, elle est normalement inférieure à 2 mg. et augmente seulement à partir de 8 ans (TALBOT (151) ; WILKINS (164).

En cas de tumeur à cellules de Leydig , l'accroissement des 17-cétostéroïdes urinaires n'est observé que chez l'enfant avec pseudo-puberté précoce.

Les chiffres rapportés sont très variables. Moyennement élevés comme dans les cas de HERTZ (entre 2 et 4 mg) (72), MELICOW (7 mg) (112), NEWNS (13,5 mg) (118), ils peuvent atteindre des valeurs plus importantes comme chez les malades de SANDBLOM (64 mg) (141), FLORENTIN et RAUBER (182 mg) (52) et ROCCHI (369 mg) (137).

Chez l'adulte avec gynécomastie, les valeurs sont soit normales (GILBERT-DREYFUS (59), GUINET (66), MAGENDIE (100), EISENSTADT (50), HEIDEMAN (70), BAINES (12), GERWIG (57) ou bien diminuées (MACQUET (97), DALGAARD (43), DECOURT (46). Elles étaient légèrement abaissées dans le cas rapporté ici.

Les chiffres considérables observés dans le cas I de WARD (1017 mg et 1860 mg) (160) peuvent être comparés à celui rapporté dans l'observation de MASSON (107) et VENNING (159) où il n'y avait pas de troubles endocriniens (1040 mg), et sont en relation avec la présence de métastases.

b) Fractionnement des 17-cétostéroïdes

- Par précipitation, au moyen de la digitonine, on peut distinguer entre une fraction alpha (normalement la plus abondante) et une fraction bêta qui peut être augmentée dans les tumeurs des surrénales.
- Fractionnement chromatographique. Il permet de distinguer :
  .Une fraction 3-bêta-17-cétostéroïdes (30 %) d'origine exclusivement surrénalienne, dont les représentants principaux sont la déhydroépiandrostérone et l'épiandrostérone.
  .Une fraction 3-alpha-17-cétostéroïdes (70 %), d'une part d'origine gonadique surtout (androstérone et étiocholanolone) mais aussi surrénalienne, l'androstérone pouvant provenir de la dégradation d'androsténedione et même de 11-hydroxyandrostènedione, et l'étiocholanolone pouvant résulter

de la dégradation du cortisol (ROMANI (139)) et d'autre part, d'origine surrénalienne pure : 11-oxy-17-cétostéroïdes (11-céto- et 11-hydroxy-androstérone, et 11-céto- et 11-hydroxy-étiocholanolone).

Ces examens biologiques seuls ne peuvent donc suffire à faire la preuve, chez l'enfant, de l'origine testiculaire ou surrénalienne d'une pseudo-puberté précoce.

D'autant plus que DESSEREY (47) signale dans son cas de tumeur à cellules de Leydig, non seulement une augmentation de l'élimination des métabolites de la testostérone (androstérone et étiocholanolone), mais aussi une augmentation des 11-oxy-17-cétostéroïdes qui proviennent normalement d'androgènes et de corticoïdes surrénaliens. "Comme ils ont disparu après l'ablation de la tumeur, dit-il, il est permis de supposer que le testicule tumoral a excrété des stéroïdes anormaux qui se sont métabolisés comme des hormones surrénales".

Des constatations semblables ont été faites par SAVARD (1960) (142) chez un enfant de 5 ans et demi, par BAYER (1965) (13) et WEICKER (1965) (162) chez un enfant de 3 ans et demi. Ces auteurs ont en outre mis en évidence une 11-bêta-hydroxylase dans le tissu tumoral testiculaire. Cette enzyme, considérée jusqu'alors comme étant d'origine exclusivement surrénalienne témoignerait donc d'une étroite parenté entre les cellules interstitielles tumorales et celles du cortex surrénalien.

Chez l'adulte, la séparation chromatographique n'a été réalisée que dans le cas de HERRMANN (71), montrant une diminution de l'élimination des androgènes testiculaires portant sur l'androstérone (1,2 mg) et l'étiocholanolone (2,9 mg), et une augmentation des 3-bêta-17-cétostéroïdes surrénaliens. L'élimination des 11-oxy-17-cétostéroïdes surrénaliens est normale.

3) Dosage des oestrogènes urinaires

Ils sont déterminés dans les urines de deux façons.

a) Par la méthode biologique, utilisant les variations pondérales de l'utérus de souris ou de rate impubères. Les résultats s'expriment en unités-souris, en unités-rate, en unités-internationales ou encore en équivalents de la dose d'oestrone qui produit les mêmes effets.

Les équivalences sont calculées sur la base de 10 US ≠ 10 UI ≠ 1 UR ≠ 1 mu g. d'oestrone.

b) Par la méthode physico-chimique

Elle utilise des méthodes colorimétriques (JAYLE) (réaction de Kober) ou fluorométriques (JAILER) permettant de déterminer les oestrogènes totaux (phénolstéroïdes).

Le fractionnement chromatographique qui permet de séparer oestrone, oestradiol et oestriol.

Les résultats sont exprimés en mu g/24 heures ou gammas.

Les valeurs normales chez l'homme sont de l'ordre de 10 à 20 gammas d'oestrogènes totaux dont :

0 à 11 gammas d'oestrone
0 à 7 gammas d'oestradiol
1 à 12 gammas d'oestriol.

Rarement retrouvée chez l'enfant, l'hyperoestrogénie est l'anomalie biochimique la plus communément rencontrée chez l'adulte.

Elle est souvent forte, comme dans les cas de WARD (700 gammas) (160), MACQUET (480 gammas) (97), GILBERT-DREYFUS (230 gammas) (59), MAGENDIE (172 gammas) (100), EISENSTADT (60 mg ?) (50), HUNT et BUDD (1000 U LH) (78) et de GERWIG (non chiffré) (57).

Les valeurs sont parfois plus discrètes comme dans les cas de HERRMANN (25,5 gammas) (71), PHILIPP (25,4 gammas) (129), DECOURT (20 gammas) (46) et HEIDEMAN (30 UR) (70).

Les taux d'oestrogènes peuvent même être normaux comme dans les cas de GUINET (10 gammas) (67), DALGAARD (inf. à 18 UR) (43), BAINES (1,1 gamma) (12) et celui que nous rapportons (12 gammas).

L'étude des différentes fractions a été faite dans les cas de :

	Oestrone	Oestriol	Oestradiol
HERRMANN :	6,6 mu g	15,7 mu g	3,2 mu g
PHILIPP :	7,6 mu g	14,9 mu g	2,9 mu g
WARD I :	489,0 mu g	137,0 mu g	74,0 mu g
	325,0 mu g	100,0 mu g	55,0 mu g
BAINES :	0,3 mu g	0,6 mu g	0,2 mu g.

4) Dosage du prégnandiol urinaire

- Par différentes méthodes recourant à l'hydrolyse enzymatique suivie de séparation chromatographique et d'un dosage spectrophotométrique.

Métabolite urinaire surtout de la progestérone chez la femme, c'est aussi un métabolite de la cortexone (desoxycorticostérone). Chez l'homme : inf. à 4 mg/24 h. (env. 1 mg).

- On peut aussi recourir à la mesure de certains dérivés glycurono-conjugués : ce sont les glycuronides totaux (GT), dont une partie est acétono-insoluble : prégnandiol-glycuronide (PG).

Le PG est augmenté en cas de gynécomastie ; le rapport GT/PG tend vers 1. (DECOURT & coll. (45)).

- On dose aussi les GBS 13 (glycuronidates butylo-solubles à pH 13). Chez l'homme : 20 mg.

- Rarement dosé, le prégnandiol était normal dans les cas de GILBERT-DREYFUS (2,2 mg) (59) et de DECOURT (1,3 mg) (46).

L'élimination était excessive dans le cas rapporté par GUINET (9,6 et 6,4 mg) (67) et dans le nôtre (6,46 mg).

- Les glycuronides totaux sont augmentés dans le cas de GUINET (21,1 et 16,4 mg) (67).

- Un taux de GBS 13 augmenté est rapporté par MAGENDIE (37,7 mg) (100).

En conclusion, on peut dire que ces résultats biologiques se caractérisent par leur grande variabilité.

- L'élimination des 17-cétostéroïdes est le plus souvent augmentée chez l'enfant, normale ou diminuée chez l'adulte, fortement augmentée dans les tumeurs malignes.

- Le fractionnement montre que la flèche d'élimination peut siéger aussi bien dans les fractions surrénaliennes que testiculaires chez l'enfant (DESSEREY (47)), et qu'il existe une diminution de l'élimination des androgènes testiculaires chez l'adulte (HERRMANN (71)).

- L'élimination des oestrogènes urinaires peut être insignifiante ou augmenter dans des proportions considérables chez l'adulte.

- L'élimination des gonadotrophines peut être inférieure à la normale ; elle est normale le plus souvent, et exceptionnellement élevée.

- Le prégnandiol urinaire est normal ou augmenté.

IV - ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

L'aspect anatomo-pathologique des tumeurs testiculaires à cellules de Leydig offre peu de variations dans l'ensemble des cas décrits dans la littérature. A quelques détails près, elles restent morphologiquement semblables entre elles.

1) Macroscopie

La tumeur est généralement unilatérale, petite, unique et très homogène.

Elle siège en plein parenchyme testiculaire, refoulant les tubes contre l'albuginée, et s'en distingue par :

- sa consistance tantôt plus ferme, tantôt plus molle ;
- sa coloration jaune chamois, brun-verdâtre, gris-jaunâtre ou rose saumon;
- l'existence d'une capsule fibreuse d'épaisseur variable, qui la limite plus ou moins parfaitement.

2) Histologie

Au faible grossissement, la structure générale est celle d'une glande endocrine, avec des travées cellulaires anastomosées en un réseau dont les mailles sont occupées par des capillaires sinusoïdes dilatés ou collabés. Cette structure endocrine périvasculaire évoque :

- soit le tissu hépatique, lorsque les cellules se rangent en travées massives,
- soit la cortico-surrénale, lorsque les cellules ont un aspect spongiocytaire et se disposent en groupements pseudoacineux ,
- soit les amas leydigiens, normaux, lorsqu'elles s'associent en plages mal limitées.

A un plus fort grossissement, on voit que la cellule tumorale possède une morphologie qui se rapproche de celle de la cellule de Leydig normale, à tous les stades de différenciation et de maturation. Elle est de grande taille, avec un diamètre moyen de 14 à 21 microns.

La forme est polygonale ou arrondie au centre de la tumeur, ovoïde ou fusiforme à la périphérie. Les limites cellulaires sont souvent imprécises.

Le cytoplasme est abondant, tantôt granuleux et éosinophile, tantôt clair et spongiocytaire. Il est fuchsinophile et se teinte en pourpre par l'acide phosphotungstique-hématoxiline. Les colorations au Soudan, au Scharlach et à l'acide osmique montrent que la répartition des graisses est inégale. Le glycogène est présent en faible quantité.

La présence de cristaux de Reinke dans les cellules leydigiennes adénomateuses est très rare. Présents dans les cas de GRABSTALD (1951), RITCHIE (1959), le cas I de WARD (1960) et dans le nôtre, ils pourraient représenter d'après BEALS, PIERCE et SCHROEDER (1965) (14), une forme de stockage d'une protéine spécifique ou bien un produit de sécrétion anormal des cellules de Leydig.

MASSON (109) distingue les cellules :

- à cytoplasme compact, présentant deux parties :
  .Un exoplasme clair en croissant,
  .Un endoplasme périnucléaire très chromophile, contenant des granulations brunâtres et le noyau qui est excentré, auquel sont accolés un ou deux centrosomes, et contenant un ou deux gros nucléoles.
- à cytoplasme vacuolisé, où l'exoplasme peut présenter :
  .soit des vacuoles à limites imprécises contenant des inclusions sidérophiles,
  .soit des vacuoles arrondies à contenu lipidique.
  En s'accumulant, ces vacuoles contenant des graisses neutres et des lipides biréfringents finissent par fusionner, transformant ainsi la cellule en un spongiocyte comparable au spongiocyte de la surrénale.

Le noyau est gros, mais de dimensions, formes et colorabilité variables. Il est le plus souvent sphérique, pâle, excentré, avec un réseau chromatinien réticulé ou semé de grains chromatiques irréguliers, de fines mitochondries et ponctué d'un ou de deux nucléoles proéminents.

Le tissu conjonctif se présente sous la forme de grosses travées fibreuses qui cloisonnent la tumeur, et en fins rameaux s'infiltrant entre les amas cellulaires. Il prend parfois l'aspect de tissu fibreux immature, dans lequel il est possible de suivre la transformation des fibroblastes en cellules de Leydig néoplasiques, en passant par des formes cellulaires intermédiaires correspondant à celles décrites par MANCINI et coll. (1963), (101), dans le développement des cellules de Leydig normales (COLLINS et CAMERON, 1964). Il constitue souvent à la périphérie une capsule fibreuse péritumorale très nette.

Le tissu testiculaire juxta-tumoral présente très fréquemment des altérations de la lignée spermatique, dans le sens d'une insuffisance de maturation des spermatozoïdes et une dégénérescence tubulaire chez l'adulte, contrastant avec la tendance parfois signalée à une prématuration des tubes séminifères chez l'enfant. Les cellules de Leydig non tumorales sont normales d'aspect ; leur nombre peut être diminué. HERMANN, BUCKNER et BASKIN (71) signalent l'absence de cristaux de Reinke dans les cellules de Leydig non tumorales de leur cas.

En 1965, BEALS, PIERCE et SCHROEDER (14) étudient à l'ultra-microscope des cellules de Leydig tumorales provenant de deux tumeurs, et les comparent à des cellules interstitielles normales sans pouvoir trouver, dans leur ultrastructure, de différences permettant de les distinguer les unes des autres.

3) Particularités de certaines tumeurs

Macroscopiquement, la tumeur peut être uni- ou plurinodulaire, et dans ce cas mal limitée. Dans un des 14 cas de COLLINS et CAMERON (1964), la tumeur se prolongeait jusque dans l'épididyme.

Elle atteint un poids de 260, 289 et 305 grammes, dans les cas respectifs de MARTI (103), SACCHI (140) et SCULLY (143).

Elle peut être bilatérale (KAUFMANN (85), MARTELLI (102)).

Elle peut encore ne pas être homogène et présenter une surface bigarrée, avec alternance d'îlots tumoraux et de plages oedémateuses ou ramollies, comme dans les cas de MARTI (103), HEIDEMAN (70) et GERWIG (57).

DIAMOND et IMPINK (48) observent quelques plages de nécrose avec calcifications ; DECOURT, TOURNEUR et LOUCHART (46) notent par places, des suffusions hémorragiques, alors que le cas II de WARD (160) contient de petits kystes hémorragiques.

MINKOWITZ, SOLOWAY et SOSCIA (1965) (113), rapportent la première observation de tumeur à cellules de Leydig ossifiée, endocrinologiquement active malgré l'ossification de 75 % de sa masse.

Un trait caractéristique de certaines tumeurs est la grande variabilité de taille, des cellules et de leurs noyaux. Les vacuoles cellulaires peuvent être monstrueuses (CABANNE (28)), ou contenir du pigment brunâtre diffus et des cristaux soudanophiles (MARTI (103)). Leur contenu a d'ailleurs prêté à discussion. Riche en lipides, pour MASSON (109), en phosphatase alcaline pour COOK (35), pour FLORENTIN et RAUBER (52), il est constitué de substances préhormonales.

Le noyau est parfois rétracté et pycnotique (GUINET (66) ; CABANNE (28) ; DECOURT (46)). La présence de deux ou plusieurs noyaux dans la même cellule n'est pas rare (MARTI (103)). CABANNE, BEYSSAC, BLANC et BERHAUT (28) en observent de monstrueux, polycycliques, bilobés et bourgeonnants.

Des mitoses sont décrites de façon très inconstante. Absentes dans certaines observations, elles sont plus ou moins nombreuses et d'aspect normal dans d'autres (MONASCHKIN (114), GILBERT-DREYFUS (59), GUINET (66), MAGENDIE (100), DECOURT (46), RITCHIE (135), HEIDEMAN (70), cas I de WARD (160)). MASSON et SENCERT (110) Observent des mitoses pluripolaires dans un de leurs cas ; FLORENTIN et RAUBER (52) signalent quelques amitoses.

La capsule qui entoure le plus souvent la tumeur peut être envahie par des cellules tumorales (BAINES)(12), ou histologiquement mal délimitée, et il peut exister des îlots tumoraux à distance de la tumeur principale

(MAGENDIE (100) ; cas II de WARD (160)).

Le tissu testiculaire péritumoral est parfois réduit à un mince croissant (MARTI (103), RITCHIE (135)) et peut aussi manquer (cas I de WARD (160)).

L'observation de CHRISTENSON et NETTLESHIP (32) présente une structure histologique particulière de l'appareil séminifère dont il ne reste que les membranes conjonctives des tubes, avec à l'intérieur et autour de ces tubes, à côté de quelques cellules spermatiques rudimentaires, une véritable infiltration par des cellules de Leydig. Sur cet aspect particulier de l'histologie, les auteurs formulent l'hypothèse de l'origine épithéliale séminifère de la cellule interstitielle.

V - DIAGNOSTIC

A - Le diagnostic positif de tumeur du testicule à cellules de Leydig avec gynécomastie, chez l'adulte, repose sur les constatations suivantes :

1) Présence d'une gynécomastie accompagnée parfois de signes de féminisation et de démasculinisation, et d'une diminution de la libido.

2) Existence d'une tumeur testiculaire parfois très petite, pouvant alors être ignorée du malade, et dont les caractéristiques sont la croissance très lente, l'indolence et l'absence de retentissement sur l'état général. Le testicule opposé est souvent atrophié.

3) Excrétion exagérée des oestrogènes urinaires, en vérité très variable, contrastant avec un taux de 17-cétostéroïdes diminué. Les gonadotrophines sont normales ou abaissées. Le pregnandiol peut exceptionnellement être augmenté.

4) Mais il ne peut être posé avec certitude que par la biopsie ou l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire.

B - Pour arriver au diagnostic de "Gynécomastie par tumeur du testicule à cellules de Leydig", il faut d'abord avoir éliminé :

- Les fausses gynécomasties ; il est facile, le plus souvent par le palper, de discuter une simple adipomastie chez un obèse ; quant au diagnostic de tumeur du sein il devra être évoqué notamment lorsque la tumeur perçue est excentrique ou frappe par sa dureté.

- Les gynécomasties qui ne s'accompagnent pas de tumeur testiculaire, et dont les étiologies sont aussi nombreuses que variées.

- Les gynécomasties accompagnant d'autres tumeurs du testicule, bien plus fréquentes que les tumeurs interstitielles et plus graves, puisqu'elles sont le plus souvent malignes.

Ce sont, d'après la classification actuellement adoptée, à la suite notamment des travaux de CABANNE (1966) (27) :

- Les tumeurs spécifiques germinales (95 %)
- et les tumeurs spécifiques non germinales (5 %).

1) Tumeurs spécifiques germinales

a) Les séminomes

- Séminome vrai de CHEVASSU (goniome)
- Séminome spermatocytaire de MASSON.

Le Séminome est la tumeur testiculaire la plus fréquente (plus de 45 %). Sa consistance est homogène, son volume réduit.

On l'observe surtout chez des individus d'un certain âge.

L'activité endocrine est exceptionnelle.

C'est une tumeur maligne. Il faudra donc rechercher :

- une infiltration lymphatique débutante : cordon épaissi par comparaison avec l'autre côté ;
- l'adénopathie associée : profonde, latéro-vertébrale et haut située (au-dessus de l'ombilic) ;
- les métastases latentes : creux sus-claviculaire gauche (ganglion de Troisier), poumon, foie et squelette. Elles sont moins précoces et moins fréquentes que pour les autres tumeurs testiculaires.

Le dosage des gonadostimulines permet de mettre en évidence une augmentation de la FSH (Prolan "A"), avec des valeurs situées entre 500 et 2000 US.

L'hormone ne serait pas excrétée par le parenchyme tumoral lui-même, mais proviendrait d'une hypersécrétion hypophysaire dont le mécanisme n'est pas élucidé (CABANNE, 1966).

BERGERET et coll. (1937) (16) ont rapporté un cas de séminome pur du testicule ayant donné, avec une gynécomastie, des métastases à type de dysembryome complexe.

b) Les dysembryomes

- Immatures embryonnaires (Tératoblastome - Carcinomes embryonnaires) comprenant notamment les chorioépithéliomas.
- Mixtes (Tératocarcinomes) toujours pluritissulaires complexes.
- Adultes (Tératomes) pluritissulaires complexes, simplifiés ou cancérisés. Exceptionnels.

Ces dysembryomes testiculaires peuvent être à l'origine d'une gynécomastie dont la survenue traduit l'existence, soit dans la tumeur primitive, soit dans sa métastase d'un tissu à potentialité hormonale trophoblastique.

C'est le cas notamment du chorioépithéliome et des dysembryomes pluritissulaires à contingent choriocarcinomateux.

Le syndrome endocrinien comporte alors dans ses grandes lignes :

- la gynécomastie, parfois le siège d'un processus sécrétoire,
- de l'impuissance,
- une régression des caractères sexuels secondaires,
- une modification du timbre de la voix,
- une atrophie du testicule non tumoral, qui correspond histologiquement à une atrophie des tubes séminifères. Le tissu leydigien est au contraire hyperplasié,
- mais surtout de petites hémoptysies par métastases pulmonaires. La généralisation par voie sanguine est en effet très rapide.

Le bilan endocrinologique permet de mettre en évidence :

- des tests de grossesse positifs
- des gonadotrophines urinaires sous forme de Prolans "B" atteignant les taux considérables de 20.000 à 50.000 US.
- parfois des oestrogènes et du prégnandiol.

2) Tumeurs testiculaires de nature discutée

C'est un groupe de tumeurs rares qui ont été rapportées sous des noms divers :

- Androblastomes, arrhénoblastomes
- Tumeurs à cellules de Sertoli
- Tumeurs à cellules de la granulosa.

Récemment MOSTOFI, THEISS et ASHLEY (1959) (115) ont tenté de les réunir sous le terme de "Tumeurs du stroma gonadique spécialisé".

Pour COLLINS et SYMINGTON (1964) (34), ce sont des tumeurs à cellules de Sertoli.

CABANNE (1966) (27), les rassemble sous le nom de "tumeurs des cordons sexuels" qui avec les "tumeurs des cellules de Leydig" forment les "tumeurs spécifiques non germinales".

Ces tumeurs ressemblent cliniquement aux tumeurs leydigiennes, et peuvent comme elles, être féminisantes. Leur évolution est bénigne.

Quatre d'entre elles, avec gynécomastie (sur une dizaine) figurent dans certaines statistiques sous le nom de tumeur à cellules de Leydig.

Ce sont les observations de :

- TEILUM (1945) (153), considérée par cet auteur comme un androblastome tubulé lipoïde, de nature sertolienne;
- ØSTERGAARD (1947) (120), présentée comme tumeur issue de tissu cortico-surrénalien aberrant ;
- LEWIS et STOCKARD (1950) (93) rapportée comme tumeur à cellules de Sertoli peu différenciées, et évoquant le lutéome de l'ovaire ou la tumeur lutéinisante à cellules de la granulosa ;
- CHRISTENSON et NETTLESHIP (1952) (32) évoquant une tumeur à cellules de Leydig, mais à développement intratubulaire.

L'analyse biologique a montré une élévation :

- des oestrogènes dans le cas de ØSTERGAARD (200 US) avec baisse des androgènes ;
- du prégnandiol dans le cas de LEWIS et STOCKARD avec oestrogènes et 17-cétostéroïdes normaux.

Il faut reconnaître que la confusion est bien difficile entre ces tumeurs malignes du testicule avec gynécomastie, et une tumeur à cellules de Leydig dont l'évolution, le plus souvent bénigne, se fait parfois sur des années.

Quant au diagnostic différentiel avec le groupe de tumeurs de nature discutée, il est impossible à faire cliniquement et biologiquement. Ceci n'est pas grave étant donné l'évolution généralement bénigne de toutes ces tumeurs. Au surplus, l'intervention chirurgicale y est de toute façon indiquée ; celle-ci permettra, par l'examen histologique de la pièce, le diagnostic exact de la tumeur.

VI - TRAITEMENT - EVOLUTION POST-OPERATOIRE

Le diagnostic de tumeur du testicule à cellules de Leydig étant posé, ou simplement suspecté, et connaissant la possibilité de dégénérescence maligne de ces tumeurs, on confie le plus souvent rapidement le sujet au chirurgien qui procédera à l'ablation du testicule avec résection aussi haut que possible du cordon.

Pourtant, certains malades ont gardé leur tumeur pendant longtemps. Celui de RITCHIE (135), la portait depuis neuf ans, celui de FLORENTIN et RAUBER (52) depuis douze ans et l'un des sujets de LANGE (90), vivait avec ce "fibrome" depuis plus de quinze ans, sans s'en être inquiété. "Ces faits, dit LANGE, semblent témoigner d'une extraordinaire lenteur d'apparition, étalée sur plusieurs années, dans un contexte de parfaite indolence et sans retentissement fâcheux sur l'état général".

L'exérèse locale de la tumeur sans castration concomitante a été pratiquée dans les cas de GRABSTALD (64) et de GOLDBERG (62).

Que deviennent les signes cliniques et biologiques après la castration ?

Il s'écoule généralement peu de temps entre l'intervention et la publication de chaque cas, et ce manque de recul semble être la raison de la discrétion des modifications post-opératoires observées.

Chez l'enfant, il y a régression plus ou moins complète des anomalies pseudo-pubertaires.

L'agressivité parfois signalée disparaît en premier.

La croissance est ralentie, la musculature et la force musculaire diminuent.

Les poils axillaires et pubiens tombent et la barbe ne pousse plus.

Les érections disparaissent et la verge peut régresser.

Mais ceci est inconstant, et cette régression post-opératoire bien que retrouvée dans huit observations par DALGAARD et HESSELBERG (43), peut cependant n'être que partielle (5 cas), voire nulle après 18 mois (5 cas).

Pour CABANNE (1966) (27), le syndrome de pseudo-puberté précoce ne disparaît qu'une fois sur trois.

Si la gynécomastie devait régresser complètement chez le malade de TAVARES (152), elle devait persister chez le malade de HUFFMANN(77), et ne régresser que partiellement, après 18 mois, chez celui de JUNGCK (83).

Le testicule restant peut s'hypertrophier à titre compensateur.

Sur le plan biologique, l'intervention entraîne une chute de l'élimination des 17-cétostéroïdes avec stabilisation ultérieure aux chiffres normaux. C'est ainsi que le malade de FLORENTIN et RAUBER (52), opéré à l'âge de 21 ans, mais dont l'histoire clinique remontait à l'âge de 9 ans, voit son taux passer de 182 mg à 12,4 et 16,7 mg, deux et dis-neuf mois après la castration.

L'évolution n'est pourtant pas toujours aussi simple, et la persistance, dans certains cas, d'anomalies biologiques post-opératoires a donné lieu à des tentatives d'interprétation contradictoires.

Chez l'adulte, le devenir de la gynécomastie, après l'intervention est souvent mal précisé. La plupart des auteurs signalent que la gynécomastie régresse, en indiquant toutefois que ce qui disparaît le plus rapidement ce sont les phénomènes de tension douloureuse au niveau des glandes mammaires.

Quant à la glande elle-même, elle ne disparaît pas aussi facilement. Son volume reste pratiquement inchangé plus d'un an après l'intervention dans le cas de MAGENDIE (100), trois ans après dans le cas de NATION (116), et huit ans après dans le cas II de WARD (160).

Il faut encore signaler l'évolution particulière de la gynécomastie rapportée par HEIDEMANN (70), chez son malade. Après une régression post-opératoire, celle-ci redevient bilatérale 15 mois plus tard, pour redisparaître 22 mois après l'intervention.

Les caractères sexuels secondaires réapparaissent le plus souvent.

La barbe, la pilosité thoracique et pubienne se développent quatre fois sur cinq.

La voix redevient grave, la force et l'endurance augmentent chez le sujet de HEIDEMANN (70).

L'obésité féminoïde disparaît dans les trois cas.

L'hypertrophie compensatrice du testicule restant est signalée dans cinq observations.

Le spermogramme qui faisait état d'une oligospermie dans quatre cas, ne redevient normal que chez le malade de HERRMANN (71).

Quant à la libido, elle réapparaît dans tous les cas où elle était absente ; elle augmente même considérablement chez le malade de MAYERS (111), se maintenant à un niveau anormalement élevé un an encore après l'intervention, malgré un taux normal d'androgènes (12,3 mg).

Rappelons la disparition de l'hypertension artérielle, après exérèse de la tumeur rapportée par MARTI (103), et le décès par infarctus du myocarde un an après l'intervention du malade de GRABSTALD (64), qui présentait une xanthomatose avec hypercholestérolémie importante.

Sur le plan biologique, l'intervention entraîne une chute de l'élimination des oestrogènes en quelques jours lorsqu'ils étaient augmentés.

La folliculinurie passe de 275 gammas à 80 gammas immédiatement après l'intervention, et n'est plus que de 42 gammas, six mois plus tard, dans le cas de MACQUET (97). Dans celui de GILBERT-DREYFUS (59), de 230 gammas les valeurs tombent à 140 et 65 gammas après l'intervention.

Toutefois, PHILIPP (129) souligne l'absence de diminution du taux des oestrogènes un an après l'intervention dans son cas. Ce taux (25,4 gammas), moins important il est vrai que dans les deux cas précédents, se maintient à ce niveau alors que les symptômes cliniques ont disparu.

Les 17-cétostéroïdes totaux augmentent. Le sujet de MACQUET (97) voit son taux passer de 3,20 mg à 3,30 mg et 8,20 mg. Celui de HEIDEMANN (70) de 17,5 mg à 26,7 et 21,8 mg.

La séparation chromatographique montre dans le cas de HERRMANN (71) que l'augmentation des androgènes porte sur l'androstérone (1,9 mg) et l'étiocholanolone (5,0 mg), alors que les 3-bêta-17-cétostéroïdes diminuent et que le taux des 11-oxy-17-cétostéroïdes reste inchangé.

Les gonadotrophines présentent, après l'intervention, une élévation transitoire à 50 US et à 100 US. dans les cas de HEIDEMANN (70) et de DECOURT (46), avec un retour à des chiffres normaux, respectivement 22 et 12 mois plus tard.

Le prégnandiol urinaire, élevé chez le malade de GUINET (9,6 et 6,4 mg) (67) et dans l'observation rapportée ici (6,46 mg) ne redevient normal que dans le premier cas (2,5 et 2,0 mg). Dans le nôtre en effet, après une élévation post-opératoire à 7,40 mg, le taux reste encore supérieur à la normale (5,44 mg) 30 mois après l'intervention.

CHAPITRE TROISIEME

I - Nature bénigne ou maligne

II - Histogenèse - Etiopathogénie

III - Physiopathologie.

I - NATURE BENIGNE OU MALIGNE

Pour tous les auteurs, le problème du pronostic histologique de ces prolifération tumorales est un des plus difficiles à résoudre.

Cette tumeur est en principe un "adénome leydigien" de devenir bénin. Pourtant, il existe d'authentiques "cancers leydigiens" dont la malignité s'est confirmée par l'apparition de métastases.

A - Tumeurs malignes

La fréquence varie suivant les auteurs.

DIXON et MOORE (49) notent 5 tumeurs malignes sur une série de 37 tumeurs testiculaires à cellules de Leydig (13,5 %).

DALGAARD et HESSELBERG (43) évaluent à 10 % les cas malins.

SHORT et COE (1963) (147), considèrent cette proportion comme étant trop élevée. Etudiant les 13 cas de tumeurs malignes à cellules de Leydig publiés dans la littérature, ils n'en retiennent que six, auxquels ils ajoutent leur propre cas.

Depuis, SILVERBERG, THOMPSON, HIGASHI et BASKIN (1966) (148) ont ajouté à cette liste le cas de PARKER, et un cas rapporté par eux-mêmes, portant ainsi à 9 le nombre de tumeurs malignes à cellules de Leydig.

Aucun cas n'a été signalé chez l'enfant.

Sur le plan clinique, on s'aperçoit que l'âge moyen de ces cas de tumeurs malignes est d'environ 58 ans, donc bien plus élevé que lors d'une tumeur bénigne, avec des âges extrêmes de 32 ans (MASSON) (109) et 80 ans (OHLSEN et RONN)(119).

La gynécomastie présente chez le sujet de WARD et chez celui de PARKER, ne s'est développée, dans les deux cas qu'après l'exérèse de la tumeur primitive et plus précisément à l'époque où sont apparues les métastases.

La généralisation de ces tumeurs se fait dans des délais très variables.

Si le malade de LAGIARDER (89) présentait des métastases avant que la tumeur testiculaire ne soit devenue importante, les deux malades de MASSON (109), par contre, n'en présentèrent respectivement que 4 et 8 ans après la castration.

La récidive se fait généralement au niveau du moignon du cordon spermatique, avec diffusion par voie lymphatique et sanguine.

Les métastases siègent le plus souvent dans les ganglions lymphatiques, le poumon, les os et le foie. D'autres ont été signalées au niveau du tractus gastro-intestinal, du rein, de la graisse périrénale, des surrénales et de l'épicarde.

L'aspect macroscopique et histologique des métastases est toujours identique à celui de la tumeur primitive. Seul WARD (160) note de l'anaplasie et des atypies cellulaires, qui n'étaient pas présentes dans la tumeur primitive.

La survie après ablation de la tumeur testiculaire s'échelonne entre 2 mois (SILVERBERG) (148) et 17 ans (PARKER rapporté par SILVERBERG), avec des survies intermédiaires de 4 ans (MASSON et SENCERT) (110), 5 ans (WARD) et 9 ans (MASSON) (109).

Lorsque les métastases ont été décelées, la maladie évolue en général rapidement. WARD cependant, frappé de la lenteur d'extension des métastases chez son malade, pense qu'elle aurait pu justifier leur ablation chirurgicale, si leur localisation n'avait été une contre-indication.

PARKER (1958) (124) rapporte le cas d'une métastase pulmonaire isolée apparue 9 ans après une orchidectomie pour tumeur maligne à cellules de Leydig. Son malade se portait bien 4 ans après une résection segmentaire du poumon atteint. Le décès n'est d'ailleurs survenu que 8 ans après l'intervention sur le poumon ainsi que le mentionne SILVERBERG (148).

Sur le plan endocrinologique, on constate dans tous les cas où un bilan a été pratiqué, une augmentation importante de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes et des oestrogènes, en relation avec les métastases.

Le deuxième malade de MASSON éliminait un gramme de 17-cétostéroïdes par jour ; celui de WARD, 1,20 g en moyenne, ce chiffre atteignant la valeur considérable de 1860 mg/24 heures, quatre mois avant sa mort.

B - Pronostic histologique

Peut-on porter sur le plan histologique un diagnostic de bénignité ou de malignité ?

CHARPURE (1950) (58), retient quatre critères histologiques de malignité :

1) Le pléomorphisme accentué des cellules tumorales,
2) La présence de mitoses atypiques et monstrueuses,
3) L'absence de pigment brun dans le cytoplasme,
4) L'infiltration des vaisseaux lymphatiques par des cellules tumorales.

Pourtant de nombreux sujets ayant présenté des mitoses, des atypies cellulaires variées, des hémorragies intra-tumorales, un envahissement de la capsule voire du testicule par des cellules tumorales ont eu une évolution considérée comme bénigne, après un recul allant de quelques mois à dix ans (cas II de WARD).

Inversement, les critères de malignité pourront totalement manquer dans des tumeurs qui se révèleront malignes par la suite. Ceci est surtout valable dans le deuxième cas rapporté par MASSON où la tumeur primitive ne présentait aucune atypie cellulaire, ni une seule mitose. Les métastases, apparues 8 ans plus tard, étaient indentiques à la tumeur primitive. "Dans aucune d'elle, dit-il, pourtant en croissance rapide, je n'ai pu trouver une atypie cellulaire ni une seule mitose. La prolifération semblait amitotique".

On considère depuis cette observation, avec WARREN et OLSHAUSEN (161) que le potentiel de malignité d'une tumeur du testicule à cellules de Leydig ne peut pas être déduit de son aspect histologique, et que le seul critère valable de malignité est l'existence d'une métastase.

Certains auteurs sont moins catégoriques et estiment avec GUINET, NOEL et MORNEX (67), que pour certaines tumeurs, il existe une "malignité en puissance" qui pourra être soupçonnée sur des anomalies cytologiques ou architecturales, ou se traduire par une excrétion anormalement élevée des androgènes urinaires.

SILVERBERG et coll. (1966) (148), après avoir étudié tous les cas de tumeurs interstitielles ayant donné des métastases, considèrent la présence de signes d'invasion locale comme un facteur de présomption en faveur de la malignité de telles tumeurs.

En effet, toutes les tumeurs, sauf une, présentaient des signes d'envahissement soit de la capsule, ou de l'épididyme, ou du cordon, ou des canaux lymphatiques ou des vaisseaux sanguins. Trois d'entre elles présentaient même une adénopathie.

Cette difficulté de pronostic histologique, cette possibilité de dégénérescence maligne dictent le geste thérapeutique : la castration avec résection haute du cordon.

Cette malignité ne s'affirmant parfois qu'après une très longue période de latence, oblige à attendre que dix ans au moins se soient écoulés après l'intervention, avant de pouvoir affirmer la bénignité.

Il y aurait aussi un moment favorable, pour opérer ces tumeurs, dans le sens où il semble que le résultat serait meilleur lorsque l'hémi-castration est pratiquée au terme d'une longue évolution de la tumeur, alors que les métastases seraient plus fréquentes en cas d'exérèse précoce (LANGE, ETCHEVERRY et LANGE, 1967 (90)).

II - ORIGINE DE LA TUMEUR

Depuis MASSON, la nature leydigienne de certaines tumeurs testiculaires humaines est admise par tout le monde.

Leur histogénèse procéderait de deux mécanismes bien distincts, et les notions fragmentaires qu'on possède sur la pathogénie de ces tumeurs ont montré qu'à certains facteurs étiologiques correspondaient l'un ou l'autre de ces mécanismes histogénétiques.

A - Histogenèse

On sait que les cellules de Leydig du testicule résultent normalement de la transformation de cellules de la lignée fibroblastique, et qu'elles se caractérisent par deux poussées, l'une foetale (BOUIN et ANCEL, 1903 (91), GILLMAN, 1948 (60), l'autre pubertaire (CHARNY et coll., 1952 (29) ; ALBERT et coll., 1953 (4) entre lesquelles elles subissent une période de sommeil.

Récemment, MANCINI et coll. (1963) (101) ont confirmé l'existence de ces deux cycles bien définis dans la croissance, la maturation et l'involution des cellules interstitielles, celles-ci ayant leur origine dans une différenciation progressive des fibroblastes du testicule. Seuls ces fibroblastes, précurseurs des cellules de Leydig, sont présents dans les espaces intertubulaires du testicule durant l'enfance.

Après la puberté, d'après WARREN et OLSHAUSEN (161), le nombre des cellules de Leydig s'accroît chaque fois que la spermatogénèse tend à diminuer, comme c'est le cas :

- dans les maladies chroniques (tuberculose, cancer, anémie, cirrhose hépatique),
- dans certaines affections aiguës (orchite)
- dans la cryptorchidie, la sénilité,
- ou dans le testicule atrophié à la suite d'un traumatisme, d'une ischémie, d'une irradiation, ou d'une compression par une hydrocèle.

Ces hyperplasies secondaires, qui peuvent être diffuses ou adénomateuses et capables d'activité endocrine ont d'ailleurs soulevé à différentes reprises le problème du diagnostic différentiel avec une véritable tumeur à cellules de Leydig.

En effet, la limite entre hyperplasie et néoplasie est souvent difficile à déterminer, comme c'est le cas dans d'autres glandes endocrines, la thyroïde et la surrénale notamment (COLLINS et CAMERON (33)).

HOOKER et PFEIFFER (1942) (75), étudiant l'histogénèse de tumeurs interstitielles induites chez la souris par des injections de stilboestrol, observent tout d'abord la dégénérescence des cellules de Leydig, puis leur remplacement à partir du mésenchyme par de nouvelles cellules ("brown cells") qui se groupent en nodules ; ces nodules grandissent, les cellules prennent un aspect leydigien, sécrètent des androgènes et peuvent se cancériser.

Lorsque le produit injecté est le triphényléthylène, la tumeur semble naître des cellules interstitielles elles-mêmes (BONSER et ROBSON) (20), comme les tumeurs uninodulaires et unicentriques décrites par MASSON.

En effet, pour MASSON (109), les tumeurs à cellules de Leydig humaines peuvent aussi naître et se développer de deux façons :

- d'une part, à partir de cellules interstitielles normales préexistantes, et dans ce cas la tumeur sera uninodulaire et unicentrique,
- d'autre part, dans un testicule privé de cellules de Leydig normales, à partir de cellules mésenchymateuses subissant une transformation endocrinienne et s'organisant en nodules. La tumeur sera alors multinodulaire et multicentrique, avec des nodules partout où les fibroblastes auront subi la métaplasie leydigienne.

Il existe donc une analogie avec les tumeurs expérimentales au triphényléthylène dans le premier type, et au stilboestrol dans le deuxième type.

B - Etiopathogénie

De nombreux auteurs ont réussi à obtenir des tumeurs testiculaires interstitielles chez l'animal. Cette étude expérimentale a permis de dégager quelques notions intéressantes.

a) Il existe sans aucun doute un facteur génétique de prédisposition au développement de ces tumeurs.

Après administration prolongée d'oestrogènes à des souris mâles sélectionnées, on assiste à l'éclosion de tumeurs de la glande interstitielle.

Mais ceci n'est valable que pour certaines souches de souris, dont la sensibilité se limite souvent à un oestrogène bien déterminé. Les autres races semblent totalement réfractaires aux oestrogènes (C3H, CBA, BC).

FURTADO-DIAS (54), a même réussi à isoler une souche de souris (lignée H) qui présente des tumeurs à cellules de Leydig spontanées.

D'après TRENTIN et GARDNER (1958) (157), c'est dans le testicule même que siège le facteur génétique de prédisposition ou de résistance au développement des tumeurs interstitielles expérimentales qui caractérisent les différentes races de souris.

En effet, un testicule greffé à une souris hybride, résultant d'un croisement entre une souche sensible et une souche résistante, développera une tumeur interstitielle lorsqu'il proviendra de l'animal appartenant à la race sensible, et n'en développera pas lorsqu'il proviendra de l'animal appartenant à la race résistante.

b) A côté du facteur terrain, il existe aussi un facteur déclenchant.

Différents procédés, en effet, permettent d'induire ces tumeurs expérimentales chez l'animal.

Ainsi, BONSER et ROBSON (1940) (20), injectant un oestrogène synthétique, le triphényléthylène à des souris mâles de souche déterminée (Strong A) obtiennent des tumeurs interstitielles après six mois. BONSER

(1942) (18) observe même une tumeur généralisée par voie lymphatique et sanguine.

HOOKER, GARDNER et PFEIFFER (1940) (74), voient apparaître chez ces mêmes souris de souche A une tumeur maligne avec métastases lymphatiques après injection de benzoate d'oestradiol, et une tumeur interstitielle bénigne après injection de stilboestrol.

SHIMKIN, GRADY et ANDERVONT (1941) (146), avec des implants de stilboestrol obtiennent des tumeurs chez des souris mâles de la souche C.

Après administration de tri-p-anisyl-chloroéthylène (TACE), GARDNER et BODDAERT (1950) (56) observent des tumeurs chez des souris mâles de la souche C57, insensibles aux autres oestrogènes.

Chez le rat, après implantation de fragments testiculaires dans la rate, d'animaux castrés, le tissu interstitiel du greffon manifeste une réaction hyperplasique qui peut aboutir à la formation de véritables tumeurs interstitielles (BISKIND et BISKIND (17), TWOMBLY et coll. (158), JONES (81)).

Pour BISKIND et BISKIND (17), les androgènes sécrétés par le testicule greffé seront détruits au cours de leur passage dans le foie, provoquant une hypersécrétion réactionnelle de gonadotrophine hypophysaire qui ira stimuler la croissance des cellules interstitielles du greffon.

L'injection de sels de Cadmium provoque de graves lésions nécrotiques du testicule chez le rat. (PARIZEK et ZAHOR, 1956 (123)). Si la stérilisation des tubes séminaux qui en résulte est définitive, en revanche, il y a régénération et hyperplasie des cellules interstitielles (PARIZEK, 1960 (122))., et dans 50 à 80 % des cas, formation de tumeurs à cellules de Leydig après un an (HADDOW et coll. (69), GUNN et coll. (68), ROE et coll. (138)). L'administration simultanée de Zinc empêche la dégénérescence de l'épithélium germinatif (PARIZEK, 1957 (121)), inhibe ou retarde l'apparition de tumeurs (GUNN et coll. (68)).

C'est par la seule ligature temporaire du pédicule vasculaire du testicule, entraînant une nécrose testiculaire suivie de régénération

de la glande interstitielle, que FELS et BUR (1958) (51) chez de jeunes rats, HINMAN et SMITH (1960) (73) chez des chiens, obtiennent des formations tumorales à cellules de Leydig.

RIVIERE, par des injections de gonadotrophine sérique de jument gravide, parvient à induire une tumeur interstitielle du testicule chez un rat d'une souche (Wistar WAG) jusque là indemne de ce genre de tumeur. Cette tumeur a pu être entretenue par greffes (COURRIER et coll. 1964) (38).

Récemment, LACASSAGNE et HURST (1965) (88) ont obtenu des tumeurs de la glande interstitielle du rat, après ingestion d'o,p'-dichlorodiphényl-dichloroéthane (o,p'-DDD).

C'est donc par des procédés très différents, d'efficacité variable selon les espèces et même les souches d'animaux, qu'ont été induites ces tumeurs interstitielles expérimentales du testicule.

Cependant, quelque soit leur mode de production, le processus de formation tumorale semble être le même dans presque tous les cas.

Il consiste en une dégénérescence, le plus souvent rapide de l'épithélium germinatif, qu'accompagne un phénomène d'involution de la glande interstitielle avec une production d'androgènes fortement diminuée, ou une suppression au fur et à mesure de leur production en cas de greffe splénique.

L'hypophyse réagit par une hypersécrétion de gonadostimuline. Il y a néoformation de cellules de Leydig à partir de mésenchyme, suivie d'hyperplasie et apparition après un délai parfois assez long, de nodules multicentriques et adénomateux, aptes à se cancériser.

Tous ces auteurs reconnaissent plus ou moins explicitement que l'hypersécrétion hypophysaire serait la cause et non la conséquence de la tumeur (LACASSAGNE (88)).

PFEIFFER et HOOKER (128), expliquent la tumorigénèse des cellules de Leydig chez la souris après administration d'oestrogènes, par une action de ces oestrogènes sur l'hypophyse entraînant la suppression de la

sécrétion de FSH et la stimulation de la production de ICSH.

La présence de l'hypophyse est essentielle dans la formation des tumeurs expérimentales : elles n'ont pas pu être induites chez les animaux hypophysectomisés.

Pourtant, si l'intervention d'un médiateur hormonal hypophysaire dans l'induction de ces tumeurs semble probable, sa présence n'a pas été démontrée (GARDNER (55)).

COURRIER et coll. (1964)(39) montrent qu'une tumeur transplantable de la glande interstitielle, greffée à des rats castrés, a sa croissance arrêtée lorsqu'on pratique l'hypophysectomie après prise du greffon. Par contre, l'activité androgène persiste.

La tumeur paraît donc indépendante de l'hypophyse quant à sa sécrétion (LH ne semble plus indispensable), mais reste sous sa dépendance pour ce qui est de sa prolifération (LH + STH). (COURRIER, 1965 (37)).

c) Il ressort des travaux de HUSEBY (79), ANDERVONT et coll (6, 7 et 8) et de GARDNER (55) que de nombreux autres facteurs semblent être impliqués dans l'induction et la croissance de ces tumeurs expérimentales.

- l'âge. A partir d'un certain âge, les souris sont plus résistantes à la croissance tumorale.
- La dose ou le temps d'exposition aux oestrogènes.
  .Lorsque l'administration des oestrogènes est arrêtée après l'éclosion de la tumeur :
  = certaines poursuivent leur croissance de façon progressive. Elles sont devenues indépendantes des oestrogènes :
  = d'autres s'arrêtent de croître ;
  = d'autres régressent. Parmi ces dernières, il en est qui se reproduisent spontanément après un certain temps, ou qui répondent très rapidement à une seconde stimulation. Ces faits montrent que les oestrogènes ont entraîné des altérations définitives au niveau de la glande interstitielle. Ces lésions se traduisent du reste histologiquement par des foyers d'hyperplasie nodulaire des cellules de Leydig.

.Lorsque les oestrogènes sont arrêtés avant l'apparition de la tumeur, la proportion de tumeurs qui naissent et croissent de façon progressive, est beaucoup plus importante (48 %) que précédemment (12 %).

L'éclosion d'une tumeur testiculaire induite ne dépend donc pas de la présence continue de l'oestrogène et cela laisse supposer que des facteurs endogènes individuels jouent un rôle important dans l'acquisition de cette indépendance. En outre, ces tumeurs apparaissent après une exposition brève à l'oestrogène, ressemblent plus fortement aux tumeurs spontanées que celles qui se sont développées sous l'action continue de cet agent.

.Lorsque les oestrogènes sont administrés de façon continue ou à forte dose après l'éclosion de la tumeur, ils peuvent finalement inhiber sa croissance, voire provoquer sa régression.

Pour tenter d'expliquer ces différences de comportement, GARDNER (55) formule l'hypothèse que ces tumeurs hormono-sécrétantes pourraient parfois produire des auto-anticorps et se créer ainsi des conditions de croissance défavorables. D'autres fois, leurs propriétés endocriniennes pourraient contribuer à une auto-stimulation directe ou indirecte, favorable à leur développement.

- La progestérone peut retarder, mais ne prévient pas l'installation des tumeurs induites par les oestrogènes.

Ces caractéristiques restent valables lorsque les tumeurs induites sont greffées à des animaux préparés par l'administration préalable d'oestrogènes.

d) Il semble plus difficile d'évoquer l'existence de tels facteurs dans l'éclosion des tumeurs du testicule à cellules de Leydig humaines.

A part les cas rapportés par KAUFFMANN (1907) (85) chez deux frères, il n'existe pas de preuve du rôle joué par des facteurs héréditaires dans l'apparition de ces tumeurs.

Il n'a jamais été signalé que l'administration thérapeutique d'oestrogènes ait été à l'origine des cas de tumeurs interstitielles rapportés dans la littérature.

De nombreuses hypothèses ont été formulées pour tenter d'expliquer la pathogénie de ces tumeurs.

MELICOW (1949) (112) supposait, sans preuve à l'appui, qu'une hyperoestrogénie primitive devait être à l'origine de la tumeur. En faveur de cette hypothèse existait la fréquence de la gynécomastie associée, surtout chez l'adulte.

PHILIPP (1959) (129) s'appuyant sur l'expérimentation animale, suggère que la tumeur leydigienne pourrait n'être que la conséquence, avec la gynécomastie, d'une hyperoestrogénie par hyperfonctionnement hypophysaire.

En fait, pour pouvoir attribuer, chez l'homme, l'origine de ces tumeurs à un hyperfonctionnement hypophysaire, il serait nécessaire de trouver des signes d'activité hypophysaire après ablation de la tumeur, ce qui n'a jamais été le cas.

On constate du reste, le plus souvent un abaissement de la FSH en présence d'une tumeur du testicule à cellules de Leydig.

Pour MASSON, dans certains cas, les cellules tumorales sécréteraient à la fois androgènes et oestrogènes en excès. Les oestrogènes se comporteraient alors comme des "agents provocateurs" de la tumeur, capables d'entraîner sa prolifération par une sorte de cercle vicieux, les cellules néoplasiques produisant elles-mêmes l'hormone nécessaire à leur prolifération.

On admet actuellement l'hyperoestrogénie observée dans certaines tumeurs à cellules de Leydig, comme un reflet de l'activité tumorale.

En conclusion, si l'on peut accepter l'éventuelle surimprégnation oestrogénique comme facteur d'auto-stimulation tumorale, le problème reste entier quant à l'agent responsable des premières divisions cellulaires qui donneront naissance à la tumeur interstitielle.

III - PHYSIOPATHOLOGIE

L'apparition possible de manifestations endocriniennes au cours du développement des tumeurs du testicule à cellules de Leydig confère un intérêt particulier à l'étude de ces proliférations.

Leur appartenance à la lignée leydigienne les dote, en effet, de capacités sécrétoires stéroïdes qui se traduisent parfois par des syndromes hormonaux bien définis.

Mais le mécanisme de ces troubles d'origine hormonale n'est pas toujours évident, et en particulier, le syndrome de féminisation que l'on observe parfois chez l'adulte.

Pour son explication, il a suscité de nombreuses hypothèses qui ont été groupées par EISENSTADT et PETRY (50) :

1) La tumeur élabore des hormones féminisantes.
2) La tumeur dérive des cellules de Sertoli soi-disant oestrogèno-sécrétantes ?
3) La tumeur transforme androgènes en oestrogènes.
4) Les oestrogènes sont d'origine extra-tumorale et sont la cause et non la conséquence de la tumeur, comme cela est démontré dans l'expérimentation chez l'animal.
5) La tumeur diminue la production normale d'androgènes aboutissant à une prédominance des oestrogènes.
6) La tumeur élabore des hormones anormales.

A - Chez l'enfant, la pseudo-puberté précoce peut aisément s'expliquer par l'inondation androgène de l'organisme.

L'élimination des 17-cétostéroïdes est en effet toujours augmentée, bien qu'à des taux variables suivant les cas.

Il en résulte un tableau de virilisation prématurée des organes génitaux avec parfois quelques modifications germinatives limitées aux premiers stades.

Cette activité androgènique, étudiée par perfusion et incubation de tumeurs interstitielles, a été attribuée par SAVARD & coll. (1960) (142) et WEICKER (1965) (162) à la testostérone et au delta-4-androstènedione.

GUAL et coll. (1962) (65), incubant un fragment tumoral avec la prégnénolone obtiennent la synthèse de la testostérone.

WEICKER signale parallèlement à l'augmentation des androgènes, une élimination importante des oestrogènes, du prégnandiol et du prégnanetriol, dont les taux ne sont pas modifiés par stimulation à l'ACTH et à l'ICSH, mais qui diminuent considérablement après ablation de la tumeur.

8 - Chez l'adulte, l'interprétation de la gynécomastie se heurte à nombre d'inconnues, et le problème qu'elle pose n'a toujours pas reçu de solution satisfaisante.

Le petit nombre d'observations rapportant une telle association, les bilans hormonaux trop fréquemment incomplets et aux résultats discordants d'un cas à l'autre, sont à l'origine de ces difficultés d'interprétation.

Nous envisagerons séparément le rôle possible de chaque facteur dans le déterminisme des troubles endocriniens. On conçoit cependant, étant donné la complexité des interactions hormonales, la difficulté qu'il peut y avoir à établir le rôle propre de chaque facteur.

1) Rôle des gonadotrophines

L'administration de gonadotrophines chorioniques est une cause possible de gynécomastie.

LABHART (1955) (87) dans un cas d'eunuchoïdisme hypogonadotrophique (absence de cellules de Leydig à la biopsie testiculaire) signale l'apparition d'une gynécomastie douloureuse après quatre semaines de traitement par les gonadotrophines chorioniques à hautes doses. En même temps apparaissent des érections, de la barbe, une augmentation de la force musculaire et de la libido. La biopsie testiculaire montre une hyperplasie parfois adénomateuse des cellules de Leydig.

Leur action paraît s'expliquer par la dissociation entre l'augmentation minime des androgènes, et celle très importante des oestrogènes observée au cours de leur administration. (MADDOCK et NELSON (99)).

Dans les observations de tumeurs interstitielles avec gynécomastie, la mise en évidence de gonadotrophines choriониques n'a été signalée que par HUNT et BUDD (78) et par DIAMOND et IMPINK (48).

Un doute plane quant à l'exactitude des résultats biologiques du premier cas. En effet, BUDD en 1937 (25), signale que la recherche des prolans était négative dans les urines de son sujet. HUNT et BUDD en 1939 (78), rapportant le même cas mentionnent une réaction de Zondek positive.

Le diagnostic histologique du second cas serait douteux (HEIDEMAN (70)).

REINERS et HORN (133) font état d'une hypersécrétion de gonadostimulines accompagnée d'une augmentation de la libido, chez un sujet ne présentant aucun signe de féminisation.

DESSEREY (47) voit dans cette augmentation des gonadotrophines une preuve biologique de l'activité réactionnelle de l'hypophyse, secondaire à l'activité de la tumeur.

Si l'on ne tient pas compte des deux cas douteux précédemment cités, on constate que le taux des gonadotrophines est le plus souvent normal ou abaissé dans les cas de tumeurs du testicule à cellules de Leydig avec gynécomastie. Il semble même exister un certain degré de freination hypophysaire, puisque les dosages après ablation de la tumeur ont montré dans deux cas une élévation transitoire des gonadostimulines à 100 (DECOURT (46)) et à 50 US (HEIDEMAN (70)). C'est probablement à cette défreination hypophysaire qu'il faut attribuer la récidive post-opératoire transitoire de la gynécomastie observée chez le sujet de HEIDEMAN.

Ce ralentissement de l'activité gonadostimulante doit être attribué à l'action dépressive qu'exercent les oestrogènes, plus que les androgènes sur la sécrétion hypophysaire (ALBERT (4), LEACH et coll. (92)).

C'est au niveau du testicule que se feront sentir les effets dus à l'hypoactivité gonadotrophique.

Ils se manifesteront d'une part, par une diminution de l'activité des tubes séminifères (FSH abaissée), et par une réduction de l'activité des cellules interstitielles, d'autre part (ICSH abaissée). (HOWARD et coll. (76), LEACH et coll. (92)).

La diminution de l'activité des tubes séminifères s'est traduite dans les différents cas :

- par l'atrophie du testicule non tumoral (12, 59, 70, 114, 129, 130, 135).
- par une dégénérescence tubulaire avec spermatogénèse altérée (12, 50, 59, 67, 70, 71, 78, 100, 111, 114, 116, 130).

Quant à la réduction de l'activité des cellules interstitielles, elle s'est manifestée chez les sujets :

- par une diminution de la libido et par de l'impuissance (50, 59, 64, 71, 78, 111, 129, 130).
- par une régression des caractères sexuels secondaires (57, 59, 70, 114, 129).
- par une diminution de la sécrétion des androgènes totaux (46, 71, 97) ou testiculaires (70).
- ou par une diminution du nombre des cellules interstitielles non tumorales (70, 71, 100, 111).

2) Rôle des androgènes

Faut-il mettre en cause une hypersécrétion d'androgènes à l'origine de la gynécomastie ?

SELYE, Mc EVEN et COLLIP (145), chez le rat, avec le benzoate de testostérone, enregistrent une hyperplasie du tissu mammaire consistant à la fois en une dilatation et un épaississement des canaux et surtout en une prolifération des acini et un processus sécrétoire. Cette dernière action pourtant, serait sous la dépendance non pas de l'action directe de la testostérone sur la glande mammaire, mais d'une sécrétion hypophysaire réflexe de prolactine (PASTEELS, 1961 (125)).

Chez l'homme, l'apparition d'une gynécomastie causée par les androgènes est exceptionnelle et paraît paradoxale.

Elle a pourtant été signalée par :

- Mc CULLAGH et ROSSMILLER (96) chez le sujet hypogonadique traité avec la méthyltestostérone ;
- COURVOISIER et LABHART (40) avec le propionate de testostérone (Périandrone) chez un eunuque, après quatre semaines de traitement ;
- DECOURT, DOUMIC et CAMBIER (44) avec le propionate de testostérone dans un cas d'eunuchoïdisme hypogonadotrophique.

Il faut encore signaler des cas d'aggravation d'une gynécomastie par un traitement androgène, rapportés notamment par BYRON et KATZEN (26).

Le rôle déclenchant des androgènes dans ces gynécomasties exogènes est difficilement expliquable.

Y a-t-il action directe sur le tissu mammaire, ou une action stimulante sur l'hypophyse ? Il ne s'agit sûrement pas d'une transformation de l'androgène en oestrogène, puisqu'il garde son effet virilisant alors même que la glande mammaire se développe (COURVOISIER et LABHART (40)).

Il paraît de toute façon difficile de retenir l'hypothèse d'une origine androgénique de l'hypertrophie mammaire dans le cas de tumeur du testicule à cellule de Leydig.

On pourrait éventuellement retenir cette explication dans le cas d'association pseudo-puberté précoce et gynécomastie, chez l'enfant.

Chez l'adulte par contre, on ne retrouve pas cette hyperandrogénie ; l'élimination des 17-cétostéroïdes est le plus souvent normale, voire diminuée, traduisant alors une production défaillante de testostérone (HERRMANN (71)).

C'est donc à une hypoandrogénie, plutôt qu'à une hyperandrogénie que l'on doit attribuer le syndrome de féminisation, surtout lorsque celle-ci s'accompagne d'une augmentation des oestrogènes.

3) Rôle des oestrogènes

Leur action a été étudiée principalement chez des animaux castrés ou impubères.

Elle s'exerce essentiellement sur la croissance et la prolifération des canaux galactophores de la glande mammaire. Ce fait a été démontré chez la souris (DAANE et LYONS (41)), le rat (SMITH (150)), AHREN (1)) et le lapin (YAMAMOTO et TURNER (165), BENGTSSON et NORGREN (15)).

Chez l'homme, les oestrogènes sont la cause thérapeutique la plus fréquente et la mieux connue de gynécomastie, depuis qu'on les utilise à forte dose dans le traitement du cancer de la prostate.

Mais lorsqu'ils ne sont pas d'origine exogène, par quels éléments sont-ils sécrétés ?

Il y a longtemps qu'on sait que le testicule est une source d'oestrogènes.

En 1934, ZONDEK (166) montra que l'étalon excrétait de plus grandes quantités d'oestrogènes que la jument gravide et que cette production dépendait de la présence des testicules.

GOLDZIEHER et ROBERTS (63) ont identifié de l'oestradiol dans le testicule humain.

RABINOWITZ (132) a montré la synthèse de l'oestradiol à partir d'acétate labile dans le tissu testiculaire normal.

La transformation métabolique de la testostérone en oestradiol chez l'homme a été démontrée in vitro et in vivo par BAGGETT et coll. (11) et SLAUNWHITE et SAMUELS (149).

L'origine des oestrogènes produits par le testicule était attribuée par TEILUM aux cellules de Sertoli, les cellules de Leydig produisant les androgènes.

NELSON (117), JONES (81), MADDOCK et coll. (98), par contre, ont montré que ce sont les cellules de Leydig qui étaient plus vraisemblablement à l'origine de la sécrétion oestrogénique du testicule. D'après

eux, les oestrogènes seraient synthétisés par la cellule interstitielle même, et ne résulteraient pas d'une dégradation des androgènes.

MADDOCK, EPSTEIN et NELSON (98) voulaient même faire du dosage des oestrogènes urinaires, le test le plus fidèle de l'activité des cellules de Leydig du testicule.

COOPER et HOEHN (36) et KEYE (86) rapportent que la gynécomastie est fréquente chez les sujets présentant des lésions traumatiques ou dégénératives de la moelle épinière. Comme elle est associée à une hyperplasie des cellules interstitielles et à une hyperoestrogénie, il y aurait là une preuve indirecte de l'origine leydigienne de ces oestrogènes (HERRMANN (71)).

L'hyperoestrogénie observée en cas de tumeur des éléments interstitiels du testicule en est une preuve supplémentaire.

Des cas de tumeurs testiculaires leydigiennes féminisantes ont en effet été rapportées chez le chien par KAHAN (84), LAUFER et SULMAN (91). Ces derniers ont mis en évidence des quantités importantes d'oestrogènes à la fois dans le tissu tumoral, dans les urines et dans les métastases.

En cas de tumeur du testicule à cellules de Leydig chez l'homme, le rattachement de la gynécomastie à une hypersécrétion oestrogénique d'origine tumorale constituerait évidemment l'explication la plus satisfaisante.

Les recherches de substances oestrogéniques au niveau de la tumeur ont d'ailleurs été effectuées à plusieurs reprises. Des taux élevés ont été rapportés par BUDD (20 US/1,73 g. de tissu tumoral), POWELL (1938), MARTI (85 gammas d'oestradiol, 15 gammas d'oestrone pour 260 g. de tissu tumoral).

Récemment, PIERREPOINT et coll. (1966) (130) ont étudié la biosynthèse stéroïdienne, pour la première fois dans une tumeur à cellules de Leydig féminisante.

Ils ont isolé de la tumeur de l'oestriol et du 17-bêta-oestradiol. D'après ces auteurs, l'oestriol dériverait de la prégnenolone sans passer par la déhydroépiandrostérone ni par le 17-bêta-oestradiol ; un de ses précurseurs possible serait la 16-alpha-hydroxyprogestérone.

a) La sécrétion d'oestrogènes par le tissu tumoral interstitiel ne fait donc aucun doute, et lorsqu'elle est importante on admet alors que cette hypersécrétion oestrogénique d'origine tumorale est suffisante pour expliquer la gynécomastie et une partie du tableau clinique.

Du reste, dans 1/3 des cas de tumeurs du testicule à cellules de Leydig avec gynécomastie, les perturbations biologiques se résument à une hyperoestrogénie. Nous avons vu qu'elle pouvait être forte.

b) Pourtant, il existe des observations de tumeurs à cellules de Leydig qui ne s'accompagnent d'aucun signe de féminisation malgré des taux élevés d'oestrogènes. C'est le cas notamment des tumeurs malignes à l'exception de celles de WARD et de PARKER.

Citons aussi le cas de BAYER et coll. (13), repris par WEICKER (162) qui concerne un enfant de 3,5 ans présentant une tumeur interstitielle accompagnée de pseudo-puberté précoce et qui éliminait à la fois des quantités importantes d'androgènes et d'oestrogènes.

Enfin, PHILIPP rapporte que chez son malade, la gynécomastie disparaît, les poils repoussent, la libido réapparaît dans les mois qui suivent l'hémicastration alors que le taux d'élimination des oestrogènes est aussi élevé qu'auparavant, et le reste encore un an plus tard.

c) Enfin, il existe des cas de tumeur du testicule à cellules de Leydig avec gynécomastie, dans lesquels l'élimination urinaire des oestrogènes est normale.

On a tenté d'expliquer l'apparition de cette gynécomastie en dehors d'une hyperoestrogénie, de différentes façons.

- Tout d'abord, par une perturbation du rapport oestrogènes/androgènes, qui déterminerait une hyperoestrogénie relative par diminution

concomitante du taux des androgènes.

- Ensuite, par la diminution du rapport oestrone + oestradiol/ oestriol.

GIORGI et SOMMERVILLE (61), ont, en effet, constaté que chez des sujets porteurs de gynécomastie, ce rapport était abaissé à 0,8, alors qu'il est de 1,8 chez des sujets normaux.

Son étude n'est possible que dans trois des cas de tumeur du testicule à cellules de Leydig publiés dans la littérature, et montre effectivement chaque fois des valeurs basses : HERRMANN: 0,60 ; PHILIPP : 0,70 ; BAINES : 0,83.

Mais, comme le fait remarquer MASSIN (105), il est impossible d'utiliser cette constatation pour tenter d'interpréter le mécanisme d'apparition de la gynécomastie, l'oestriol n'ayant pas d'action oestrogénique.

- LINQUETTE et GASNAULT (95) par contre, constatent chez certains gynécomastes une augmentation relative des formes actives des oestrogènes (oestrone + oestradiol), alors que le taux global des oestrogènes reste normal.

- Ces mêmes auteurs (95) rapportent une hypothèse formulée récemment par THEVENOUX, et qui concerne un des aspects de la dégradation des oestrogènes, la glycurono-conjugaison.

Conjugués au niveau du foie, grâce à l'action de la glycuronyl-transférase, les oestrogènes sont solubles et inactifs sous cette forme.

Mais il existe une bêta-glycuronidase tissulaire, dosable dans le sérum, qui peut hydrolyser ces composés et libérer "in situ" les oestrogènes sous leur forme libre, c'est-à-dire active.

S'il apparaît, pour une raison inconnue, une hyperactivité de la bêta-glycuronidase sérique, celle-ci se traduira par une hyperoestrogénie tissulaire qui pourra être à l'origine d'une gynécomastie.

L'augmentation du rapport urinaire stéroïdes libres/stéroïdes conjugués serait le reflet de cette hyperactivité (BRICAIRE et coll., 1964 (22))

- C'est aussi dans ces observations qu'a parfois été mis en relief un accroissement de l'élimination du prégnandiol.

4) Rôle du prégnandiol

L'accroissement de l'élimination urinaire du prégnandiol (9,6 mg) et des glycuronides totaux (21,1 mg) sont en effet les seules anomalies biologiques constatées chez le sujet de GUINET, NOEL et MORNEX (67).

Ces auteurs font un rapprochement avec les constatations faites par DECOURT et coll. (45) et JAYLE et coll. (80) sur l'élévation, chez certains gynécomastes, de la fraction prégnandiol-glycuronide acétono-insoluble, considérée par eux comme le reflet d'une perturbation métabolique intéressant les oestrogènes.

Pour ces derniers en effet "il s'agirait d'une anomalie du métabolisme intermédiaire d'une hormone stéroïde dérivant de l'alloprégnane. Chez l'individu normal, celle-ci serait convertie en un stéroïde glycuronique acétono-soluble, et on ne trouve dans les urines que des traces pratiquement non identifiables de prégnandiol-glycuronide. L'intervention de la folliculine modifierait ce métabolisme et ferait apparaître dans les urines du prégnandiol-glycuronide en quantité suffisante pour qu'il soit possible de l'isoler, de l'identifier et de le doser".

DECOURT et JAYLE font de cette hyperexcrétion de prégnandiol, un test d'hyperfolliculinisme chez l'homme.

Ce taux d'élimination élevé de prégnandiol urinaire est aussi la seule anomalie biologique mise en évidence dans l'observation que nous rapportons (6,46 mg), alors que l'élimination des phénolstéroïdes est normale (14 gammas).

Cependant, l'association à cette gynécomastie d'une diminution du volume du testicule non tumoral et de troubles de la spermatogenèse, nous permettent de supposer qu'il devait exister des perturbations hormonales plus importantes.

Peut-être faut-il voir dans cet excès de prégnandiol la cause de la sécrétion mammaire observée chez notre malade, en raison de la connaissance que l'on a de l'action de la progestérone (en présence d'oestrogènes) sur le développement de la glande mammaire et sa sécrétion, par stimulation de l'hypophyse antérieure qui produirait une hormone mammogène et de la prolactine (PENA (127)).

Le nombre important d'hypothèses soulevées, témoigne de notre ignorance quant à la connaissance exacte du facteur hormonal responsable de la gynécomastie.

Il semble cependant hors de doute, que l'origine de celle-ci ne soit endocrinienne.

Toutefois, la discrétion des anomalies hormonales urinaires parfois observées, voire leur absence contrastent avec leur retentissement clinique et laissent supposer qu'il s'agit plutôt d'anomalies qualitatives que quantitatives.

Il ne faut pas oublier, par ailleurs, que les dosages urinaires d'hormones ne représentent que la mesure de leurs produits de dégradation, sans refléter obligatoirement leur activité "in vivo", ni la forme sous laquelle elles se trouvent.

Il est possible aussi que les sécrétions stéroïdes d'origine tumorale interviennent par l'intermédiaire du centre diencéphalo-hypophysaire (ALBEAUX-FERNET (2)). Cependant, la preuve de l'intervention d'un facteur mammotrope hypophysaire n'a pas encore été établie, et s'il existe, son mécanisme d'action reste encore inconnu.

Il n'est donc pas possible de conclure pour le moment. Pourtant, il est vraisemblable qu'à côté du facteur endocrinien intervient aussi le degré de réceptivité propre du tissu mammaire à l'action hormonale.

On est de toute façon amené à considérer comme constante une anomalie de réceptivité de ce tissu, qui permet à des modifications hormonales faibles d'avoir une action considérablement accrue sur la

glande mammaire.

Il semble même que cette anomalie de réceptivité puisse être d'importance inégale d'une glande mammaire à l'autre chez un même individu, puisque la gynécomastie est le plus souvent asymétrique et inégale.

Cette réceptivité locale jouerait même un rôle primordial dans les cas de MARTI, DIAMOND, RITCHIE, GOLDBERG et COLLINS qui rapportent chacun un exemple de gynécomastie restée unilatérale.

C O N C L U S I O N S

1 - A propos d'une observation de tumeur du testicule à cellules de Leydig avec gynécomastie chez un adulte, nous avons passé en revue le petit nombre de cas publiés dans la littérature.

Nous avons trouvé vingt-quatre observations détaillées rapportant une telle association, auxquelles il convient d'ajouter les six cas mentionnés dans une publication récente et deux autres cas probables.

L'observation que nous rapportons est donc vraisemblablement le trente-troisième cas connu.

2 - Sur le plan clinique, en plus d'une gynécomastie bilatérale importante et d'une petite tumeur testiculaire, on notait un bassin élargi de conformation gynoïde.

Le reste de l'examen était normal et il n'existait, entre autre, pas de troubles de la libido ni de régression des caractères sexuels secondaires.

3 - L'aspect anatomo-pathologique de la formation tumorale testiculaire était celui d'une tumeur de structure endocrine périvasculaire massive.

Il n'existait pas d'images de mitoses. Par contre, on notait la présence de cristaux de Reinke, habituellement absents des cellules de Leydig tumorales.

4 - Le bilan hormonal montrait une légère diminution de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes conforme à ce que l'on constate le plus souvent.

Plus curieuse était l'augmentation de l'élimination urinaire du prégnandiol. Ce fait n'a été signalé à notre connaissance que dans un seul autre cas.

Les gonadotrophines étaient normales. Elles sont exceptionnellement augmentées (FSH), parfois diminuées.

L'élimination urinaire des oestrogènes était normale. Dans près de la moitié des cas cependant existe une hyperoestrogénie importante.

5 - Sur le plan pathogénique, si l'origine endocrinienne de l'hypertrophie mammaire paraît certaine, aucune des anomalies biologiques constatées ne nous a cependant semblé devoir constituer à elle seule le facteur étiologique commun à l'ensemble des cas de gynécomastie.

Il est probable que la réceptivité propre du tissu mammaire à l'action des différents facteurs hormonaux d'origine tumorale joue un rôle non négligeable dans l'apparition et l'importance de la gynécomastie.

6 - Le traitement de ces tumeurs est simple et consiste en une hémicastration avec résection haute du cordon.

Après l'exérèse de la tumeur , on assiste presque toujours au retour à des chiffres normaux du taux d'élimination des stéroïdes urinaires. L'excrétion du prégnandiol reste pourtant quelque peu élevée dans notre cas.

La gynécomastie par contre a régressé de façon importante, sans toutefois disparaître. Cette régression incomplète des troubles endocriniens est fréquemment signalée.

7 - Trois ans après l'intervention, il n'y a ni récidive locale, ni métastase apparente chez notre sujet.

Le pronostic des tumeurs du testicule à cellules de Leydig est bon. Cependant, l'existence de quelques cas d'évolution maligne d'apparition tardive oblige à attendre au moins dix ans avant de se prononcer définitivement ; le diagnostic histologique de bénignité ou de malignité de ces tumeurs semble du reste impossible.

VU
STRASBOURG, le 5 juillet 1967

LE PRESIDENT DE THESE
Signé : J.STAHL.

VU
STRASBOURG, le 5 juillet 1967

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Signé : J.CLAVERT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
STRASBOURG, le 6 juillet 1967

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE
PRESIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITE
Signé : M.BAYEN.

BIBLIOGRAPHIE

1) AHREN K. - The effect of various doses of oestrone and progesterone on the mammary glands of castrated hypophysectomized rats injected with insulin.
Acta Endocr., 1959, 30, 435-458.

2) ALBEAUX-FERNET M. et coll. - Année Endocrinol., 234 pp., Editeur : Masson & Cie, Paris, 1963.

3) ALBERT A. - Human urinary gonadotropin.
Recent Progr. Hormone Res., 1956, 12, 227-296.

4) ALBERT A., UNDERDAHL L.O., GREENE L.F., LORENZ N. - Male hypogonadism. I. - The normal testis.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic, 1953, 28, 409-422.

5) ALBRIGHT F., FORBES A.P., FRASER R., MILLER R.B., REIFENSTEIN E.C. - A classification of the causes of hypoleydigism.
Tr. A.Am. Physic., 1941, 56, 43-54.

6) ANDERVONT H.B., SHIMKIN M.B., CANTER H.Y. - The growth of estrogen-induced interstitial-cell testicular tumors in BALB/c mice.
J. Nat. Cancer. Inst., 1960, 24, 1219-1237.

7) ANDERVONT H.B., SHIMKIN M.B., CANTER H.Y. - Some factors involved in the induction or growth of testicular tumors in BALB/c mice.
J. Nat. Cancer. Inst., 1960, 25, 1083-1096.

8) ANDERVONT H.B., SHIMKIN M.B., CANTER H.Y. - Testicular tumors in mice after removal of stilboestrol-cholesterol pellets.
Acta Un. Int. Cancr., 1961, 17, 105-112.

9) ARDUINO L.J., GLUCKSMAN M.A. - Interstitial cell tumor of the testis associated with Klinefelter's syndrom : a case report.
J. Urol., 1963, 89, 246-248.

10) ARON M., ARON Cl. - Contrôle hypophysaire de la sécrétion testiculaire in "La fonction endocrine du testicule". Editeur : Masson & Cie, Paris, 1957.

11) BAGGETT B., ENGEL L.L., SAVARD K., DORFMAN R.I. - The conversion of testosterone-3-C14 to C14-estradiol-17-bêta by human ovarian tissue.
J. Biol. Chem., 1956, 221, 931-941.

12) BAINES G.H., BROOKES V.S., HALLEY J.B. - Three cases of interstitial cell tumour of the testicle.
Brit. J. Surg., 1962, 49, 539-541.

13) BAYER J.M., TONUTTI E., NOCKE W., NOCKE L., BREUER H., SCHRIEFERS H., SMITH E.R. - Klinische, morphologische und biochemische Untersuchungen bei einem androgenbildenden Hodentumor.
Klin. Wochenschr., 1965, 43, 1022-1031.

14) BEALS T.F., PIERCE G.B., SCHROEDER C.F. - The ultrastructure of human testicular tumors. I - Interstitial-cell tumors.
J. Urol., 1965, 93, 64-73.

15) BENGTSSON B., NORGREN A. - Interactions of oestrone and testosterone on mammary glands of male rabbits.
Acta Endocr., 1961, 36, 141-156.

16) BERGERET A., CAROLI J., MILLOT J.L., SIMONNET H. - Cancer métastatique du testicule. Gynécomastie. Etude hormonale.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1937, 53, 849-856.

17) BISKIND M.S., BISKIND G.R. - Tumor of rat testis produced by heterotransplantation of infantile testis to spleen of adulte castrate.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1945, 59, 4-8.

18) BONSER G.M. - Malignant tumours of the interstitial-cells of the testis in strong A mice treated with triphenylethylene.
J. Path. Bact., 1942, 54, 149-154.

19) BONSER G.M., HAWKSLEY L.M. - Two cases of interstitial-cell tumour of the human testis.
J. Path. Bact., 1943, 55, 295-299.

20) BONSER G.M., ROBSON J.M. - The effects of prolonged estrogen administration upon male mice of various strains : development of testicular tumours in the Strong A strain.
J. Path. Bact., 1940, 51, 9-22.

21) BOUIN P., ANCEL P. - Sur la signification de la glande interstitielle du testicule embryonnaire.
C.R. Soc. Biol., 1903, 55, 1682-1684.

22) BRICAIRE H., LAUDAT M.H., LAUDAT P. - Estimation de l'activité bêta-glycuronidasique du sérum au cours des atteintes parenchymateuses hépatiques et de certaines endocrinopathies.
Ann. Endocrin., 1964, 25, 342-345.

23) BROGARD J.M., MAURER C., PHILIPPE E. - Gynécomastie et tumeur à cellules de Leydig.
Presse Méd., 20 mai 1967, 75, n° 24, 1253-1255.

24) BRYCHTOVA J., SVEJDA J. - Beitrag zur Frage der interstitiellen Geschwülste des Hodens.
Zbl. Allg. Path., 1958, 97, 440-446.

25) BUDD J.W. - Gynecomastia associated with interstitial cell tumor of the testis.
Am. J. Path., 1937, 13, 660-661.

26) BYRON C.S., KATZEN P. - Male hypogonadism : clinical effect of the oral use of methyltestosterone on eunuchoïdism.
J. clin. Endocr., 1941, I, 359-352.

27) CABANNE F. - Aperçu anatomo-pathologique sur les tumeurs du testicule.
Bull. Cancer, 1966, 53, 265-288.

28) CABANNE F., BEYSSAC L., BLANC R., BERHAUT A. - Un cas de tumeur testiculaire des cellules de Leydig.
Ann. d'Ana.-Path., 1957, 2, 300-307.

29) CHARNY C.W., CONSTON A.S., MERANZE D.M. - Development of the testis. A histologic study from birth to maturity with some notes on abnormal variations.
Fertil. and Steril., 1952, 3, 461-479.

30) CHEVASSU M. - Tumeurs du testicule.
Thèse, Paris 1906.

31) CHEVASSU M. - Tumeur des cellules interstitielles du testicule.
Bull. Mém. Soc. Anat. Paris, 1907, 82, 684-687.

32) CHRISTENSON W.W., NETTLESHIP A. - Interstitial cell growth of the testis : Evidence for origin of this cell from seminiferous epithelial cell.
J. Urol., 1952, 67, 350-357.

33) COLLINS D.H., CAMERON K.M. - Interstitial-cell tumour.
Brit. J. Urol., 1964, 36, 62-69 (Suppl.).

34) COLLINS D.H., SYMINGTON T. - Sertoli-cell tumour.
Brit. J. Urol., 1964, 36, 52-61 (Suppl.).

35) COOK C.D., GROSS R.E., LANDING B.H., ZYGMUNTOWICZ A.S. - Interstitial-cell tumor of the testis. Study of a 5-year-old boy with pseudo-precocious puberty.
J. Clin. Endocr., 1952, 12, 725-734.

36) COOPER I.S., HOEN T.I. - Gynecomastia in paraplegic males ; report of 7 cases.
J. Clin. Endocr., 1949, 9, 457-461.

37) COURRIER R. - Sur l'origine de l'hormone mâle du testicule. Discussions anciennes et apports nouveaux.
Année Biolog., 1965, 4, 71-81.

38) COURRIER R., RIVIERE M.R., COLONGE A. - Activité endocrinienne d'une tumeur de la glande interstitielle du testicule transplantable chez le rat.
C.R. Acad. Sc. Paris, 1964, 259, 1347-1351.

39) COURRIER R., RIVIERE M.R., COLONGE A. - Effet de l'hypophysectomie, pratiquée après la prise de la greffe, sur une tumeur transplantable de la glande interstitielle du testicule chez le rat.
C.R. Acad. Sc. Paris, 1964, 259, 3607-3610.

40) COURVOISIER B., LABHART A. - Hypogonadisme mâle et gynécomastie.
Helv. Med. Acta, 1950, 17, 480-484.

41) DAANE T.A., LYONS W.R. - Effects of oestrone, progesterone and pituitary mammotropin on the mammary glands of castrated C3H male mice.
Endocrinol., 1954, 55, 191-199.

42) DAINO J.A., TCHERTKOFF V., AKHAVAHN T.H., OBER W.B. - Leydig cell tumor of the testis in male pseudohermaphrodite with testicular feminization.
N-Y State J. Med., 1963, 63, 2258-2262.

43) DALGAARD J.B., HESSELBERG F. - Interstitial cell tumours of the testis.
Acta Path. Microbiol. Scand., 1957, 41, 219-234.

44) DECOURT J., DOUMIC J.M., CAMBIER J. - L'eunuchoïdisme hypogonadotrophique.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1952, 68, 685-691.

45) DECOURT J., JAYLE M.F., DOUMIC J.M. - Identification du prégnandiol dans les urines de deux sujets atteints de gynécomastie. Sa valeur comme test d'hyperfolliculinisme chez l'homme.
Ann. Endocrin., 1948, 9, 305-315.

46) DECOURT J., TOURNEUR R., LOUCHART J. - Tumeur leydigienne du testicule avec gynécomastie.
Ann. Endocrin., 1957, 18, 780-784.

47) DESSEREY R.C. - La pseudo-puberté précoce par tumeur testiculaire des cellulaire des cellules de Leydig.
Thèse, Paris 1959

48) DIAMOND J.J., IMPINK R.R. - Interstitial-cell tumor of the testicle. Report of a case and correlation with review of the literature.
Arch. Surg., 1956, 73, 247-256.

49) DIXON F.J., MOORE R.A. - Tumors of the male sex organs. Atlas of tumor Pathology. Armed Forces Inst. Path., Washington, 1952, Sect. VIII, Fasc. 31 b. and 32, p. 104.

50) EISENSTADT H.B., PETRY J.L. - Testicular interstitial-cell tumor with feminization in the adulte male.
J. Urol., 1957, 78, 428-434.

51) FELS E., BUR G.E. - Modification du testicule du rat par ligature du pédicule vasculaire.
C.R. Soc. Biol. Paris, 1958, 152, 1395-1396.

52) FLORENTIN P., RAUBER G. - Etude anatomo-clinique d'une tumeur à cellules interstitielles du testicule avec retentissement endocrinien.
Bull. Cancer, 1954, 41, 79-87.

53) FRIEDMAN N.B., MOORE R.A. - Tumors of the testis : report on 922 cases.
Mil. Surgeon, 1946, 99, 573-593.

54) FURTADO-DIAS M.T. - Tumores testiculares espontaneos nos murganhos da estirpe H.
Arqu. de Patol., 1952, 24, 386-396.

55) GARDNER W.U. - Host-tumor relationships in testicular interstitial cell tumors.
Acta Un. Int. Cancr., 1964, 20, 1439-1442.

56) GARDNER W.U., BODDAERT J. - Testicular interstitial cell tumors in hybrid mice given TACE.
Arch. Path., 1950, 50, 750-764.

57) GERWIG W.H., COUNTRYMAN L.K., HARRISON I., GOTTSCHALK R.G. - Interstitial-cell tumor of the testis. Report of a case associated with gynecomastia.
Am. J. Surg., 1964, 107, 760-764.

58) GHARPURE V.V. - A case of malignant interstitial-cell tumour of the testis in man.
J. Path. Bact., 1950, 62, 113-114.

59) GILBERT-DREYFUS, MORICARD R., ROUSSEL LE GUEN J. - Tumeur féminisante du testicule avec gynécomastie. Guérison chirurgicale. (Etude clinique, biologique et histologique).
Ann. Endocrin., 1948, 9, 136-148.

60) GILLMAN J. - The development of the gonads in man, with a consideration of the role of fetal endocrines and the histogenesis of ovarian tumors.
Contr. Embryol., 1948, 32, 83-131.

61) GIORGI E.P., SOMMERVILLE I.F. - Observations sur la gynécomastie et en particulier sur le syndrome de Klinefelter.
Ann. Endocrin., 1961, 22, 792-797.

62) GOLDBERG B., SEEGAR-JONES G.E., WOODRUFF J.D. - A histochemical study of steroïd-3-bêta-ol-dehydrogenase activity in some steroïd-producing tumors.
Amer. J. Obst. Gynec., 1963, 86, 1003-1014.

63) GOLDZIEHER J.W., ROBERTS I.S. - Identification of estrogen in the human testis.
J. Clin. Endocr., 1952, 12, 143-150.

64) GRABSTALD H., HAINES J.S., MORROW A.G. - Interstitial cell tumor of testis.
J. Urol., 1951, 66, 708-712.

65) GUAL C., SANCHEZ J., DORFMAN R.I., ROSENTHAL I.M. - Androgen biosynthesis in an interstitial cell tumor of the testis.
J. Clin. Endocr., 1962, 22, 1040-1042.

66) GUINET P., NOEL G., MORNEX R. - Tumeur du testicule à cellules de Leydig avec gynécomastie.
Ann. Endocrin., 1953, 14, 910-915.

67) GUINET P., NOEL G., MORNEX R. - Les tumeurs du testicule à cellules de Leydig avec signes endocriniens.
Rev. Lyonnaise Méd., 1955, 4, 93-100.

68) GUNN S.A., GOULD T.C., ANDERSON W.A. - Cadmium-induced interstitial cell tumors in rats and mice and their prevention by zinc.
J. Nat. Cancer Inst., 1963, 31, 745-759.

69) HADDOW A., ROE F.J., DUKES C.E., MITCHLEY B.C. - Cadmium neoplasia : sarcomata at the site of injection of cadmium sulfate in rats and mice.
Brit. J. Cancer, 1964, 18, 667-673.

70) HEIDEMAN M.L. - Transient recurrent gynecomastia after removal of an estrogen-secreting interstitial-cell tumor of the testis.
J. Clin. Endocr., 1959, 19, 1331-1343.

71) HERRMANN W.L., BUCKNER F., BASKIN A. - Interstitial cell tumor of the testis with gynecomastia.
J. Clin. Endocr., 1958, 18, 834-842.

72) HERTZ R., COHEN M.I., LEWIS L.G., FIRMINGER H.I. - Sexual precocity in a 5-year-old boy with interstitial-cell tumor of the testis.
J. Clin. Endocr., 1953, 13, 1248-1253.

73) HINMAN F., SMITH G.I. - Leydig cell neoplasia in experimental testicular atrophy.
J. Urol., 1960, 83, 706-712.

74) HOOKER C.W., GARDNER W.U., PFEIFFER C.A. - Testicular tumors in mice receiving estrogens.
JAMA, 1940, 115, 443-445.

75) HOOKER C.W., PFEIFFER C.A. - The morphology and development of testicular tumors in mice of the A-Strain receiving estrogen.
Cancer Res., 1942, 2, 759-769.

76) HOWARD R.P., SNIFFEN R.C., SIMMONS F.A., ALBRIGHT F. - Testicular deficiency : a clinical and pathological study.
J. Clin. Endocr., 1950, 10, 121-186.

77) HUFFMANN L.F. - Interstitial-cell tumor of the testicle. Report of a case.
J. Urol., 1941, 45, 692-698.

78) HUNT V.C., BUDD J.W. - Gynecomastia associated with interstitial-cell tumor of the testicle.
J. Urol., 1939, 42, 1242-1250.

79) HUSEBY R.A. - Interstitial cell tumours of the mouse testis : studies of tumorigenesis dependency and hormone production. In "Hormone Production in Endocrine Tumours".
Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 1958, 12, 216-230.

80) JAYLE M.F., DECOURT J., CRESPY O. - Elimination des glycuronidates butyle-solubles et de leur fraction acétonin-soluble contenant le prégnandiol chez l'homme normal et dans certains cas de féminisme (gynécomastie, homosexualité).
Ann. Endocrin., 1949, 10, 161-166.

81) JONES A. - Experimental production of interstitial cell tumours.
Brit. J. Cancer, 1955, 9, 640-645.

82) JULL J.W., DOSSET J.A. - Hormone excretion studies of gynecomastia of puberty.
Brit. Med. Journ., 1964, 2, 795-797.

83) JUNGCK E.C., THRASH A.M., OHLMACHER A.P., KNIGHT A.M., DYRENFORTH L.Y. - Sexual precocity due to interstitial cell tumor of the testis : report of two cases.
J. Clin. Endocr., 1957, 17, 291-295.

84) KAHAN I.H. - An atypical case of interstitial cell tumor of the testicle in a dog.
J.Am. Vet. Med. A., 1955, 126, 471-472.

85) KAUFMANN E. - Uber Zwischenzellengeschwülste des Hodens.
Verhandl. Deutsch. Path. Gesellsch., 1907, II, 237-246.

86) KEYE J.D. - Hyperplasia of Leydig cells in chronic paraplegia.
Neurology, 1956, 6, 68-72.

87) LABHART A. - Diagnose und Therapie des männlichen Hypogonadismus.
Schw. Med. Wochenschr., 1955, 85, 549-555.

88) LACASSAGNE A., HURST L. - Les tumeurs expérimentales de la glande interstitielle du rat à propos d'une manifestation oncogénique de l'o,p'-dichlorodiphényldichloroéthane sur le testicule.
Bull. Cancer, 1965, 52, 89-104.

89) LAGIARDER F. - Maligner tumor der Leydigschen Zwischenzellen des Hodens.
Frankfurt. Z. Path., 1960, 70, 630-639.

90) LANGE J., ETCHEVERRY M., LANGE D. - Leydigiomes du testicule. A propos de deux observations.
J. Urol. Néphrol. Paris, 1967, 73, 143-145.

91) LAUFER A., SULMAN F.G. - Estrogenic Leydig-cell tumor with multiple metastases in a dog ; the problem of bisexual hormone production by gonadal cells.
J. Clin. Endocr., 1956, 16, 1151-1162.

92) LEACH R.B., MADDOCK W.O., TOKUYAMA I., PAULSEN C.A. - Clinical studies of testicular hormone production.
Recent Progr. Hormone Res., 1956, 12, 377-398.

93) LEWIS L.G., STOCKARD C.G. - Feminizing testis tumors.
J. Urol., 1950, 64, 518-523.

94) LINQUETTE M. - Le traitement des gynécomasties.
Médecine Hygiène, 1967, 25, n° 773, 336-337.

95) LINQUETTE M., GASNAULT J.P. - Les gynécomasties.
Revue Prat., 1966, 16, 1561-1573.

96) MAC CULLAGH E.P., ROSSMILLER H.R. - Methyltestosterone. I - Androgenic effects and the production of gynecomastia and oligospermia.
J. Clin. Endocr., 1941, I, 496-502.

97) MACQUET, WEMEAU, DEFRANCE. - Tumeur féminisante du testicule.
Lille Chir., 1955, II, 142-144.

98) MADDOCK W.O., EPSTEIN M., NELSON W.O. - The assay of urinary estrogens as a test of human Leydig cell function.
Ann. New-York Acad. Sc., 1952, 55, 657-693.

99) MADDOCK W.O., NELSON W.O. - The effects of chorionic gonadotropin in adult men : increased estrogen and 17-Ketosteroid excretion, gynecomastia, Leydig cell stimulation and seminiferous tubule damage.
J. Clin. Endocr., 1952, 12, 985-1014.

100) MAGENDIE J., VINCENDEAU J., REGNIER M., CALAMEL J.P. - Gynécomastie et tumeur du testicule à cellules de Leydig.
J. Méd. Bordeaux, 1957, 134, 479-486.

101) MANCINI R.E., VILAR O., LAVIERI J.C., ANDRADA J.A., HEINREICH J.J. - Development of Leydig cells in the normal human testis. A cytological, cytochemical and quantitative study.
Am. J. Anat., 1963, 112, 203-214.

102) MARTELLI A., TORCHI B. - Tumore a cellule interstiziali del testicolo a sede bilaterale.
Minerva Chirurgica, 1965, 20, 860-865.

103) MARTI M., WENZ W., ZOLLINGER H., KOLLER F. - Hodentumor, Hypertonie und Gynäkomastie.
Société Suisse d'Endocrinologie, 30-31 mai 1953.

104) MARTIN M.M., CANARY J.J., BALSAMO P.A. - Virilizing tumor of the testis in one twin.
J. Clin. Endocr., 1962, 22, 345-350.

105) MASSIN J.P. - Les gynécomasties : étude étiologique et pathogénique ; à propos de 110 observations.
Thèse, Paris 1962.

106) MASSIN J.P. - Les gynécomasties. Problèmes pathogéniques et problèmes pratiques.
France Méd., 1964, 27, 45-55.

107) MASSON P. - Tumeur maligne des cellules de Leydig.
Rev. Canad.Biol., 1942, I, 570.

108) MASSON P. - Deux cancers leydigiens de l'homme ; leur comparaison avec les tumeurs interstitielles expérimentales de la souris.
Rev. Canad. Biol., 1943, 2, 168-243.

109) MASSON P. - in "Tumeurs humaines".
Editeur : Librairie Maloine, Paris, 1956, pp. 656-661.

110) MASSON P., SENCERT L. - Cancer des cellules interstitielles.
Bull. Cancer, 1923, 12, 555-572.

111) MAYERS M.M. - Interstitial cell tumors of the testicle. A report of three cases.
J. Urol., 1952, 68, 834-844.

112) MELICOW M.M., ROBINSON J.N., IVERS W., RAINSFORD L.K. - Interstitial cell tumors of the testis. Review of literature and report of a case ; discussion of gynecomastia and testosterone ; incidence in animals and experimental production of interstitial cell tumors.
J. Urol., 1949, 62, 672-693.

113) MINKOWITZ S., SOLOWAY H., SOSCIA J. - Ossifying interstitial cell tumor of the testis.
J. Urol., 1965, 94, 592-595.

114) MONASCHKIN G.B. : Gynäkomastie und Hodentumor. Beitrag zur Frage über die Sexualorganischen Wechselbeziehungen.
Zeitschr. Urol., 1926, 20, 8-19.

115) MOSTOFI F.K., THEISSE A.,ASHLEY D.J. - Tumors of specialized gonadal stroma in human male patients.
Cancer, 1959, 12, 944-957.

116) NATION E.F., EDMONDSON H.A., HAMMACK R.W. - Interstitial cell tumors of the testis. Report of three new cases.
Arch. Surg., 1944, 48, 415-422.

117) NELSON W.O. - Estrogen secretion by the testis.
Fed. Proc., 1951, 10, 97.

118) NEWNS G.H. - Precocious sexual development due to an interstitial cell tumor of the testis.
Brit. J. Surg., 1952, 39, 379-381.

119) OHLSEN A.S., RØNN G. : Leydig-cell carcinoma. With report of a case.
Acta Chir. Scandinav., 1956, 112, 411-414.

120) ØSTERGAARD E. - Feminizing tumor of the testis. Presumably aberrant adrenocortical tumor.
J. Clin. Endocr., 1947, 7, 438-445.

121) PARIZEK J. - The destructive effect of cadmium ion on testicular tissue and its prevention by zinc.
J. Endocr., 1957, 15, 56-63.

122) PARIZEK J. - Sterilization of the male by cadmium salts.
J. Reprod. Fertil., 1960, I, 294.

123) PARIZEK J., ZAHOR Z. - Effect of cadmium salts on testicular tissue.
Nature, 1956, 177, 1036.

124) PARKER R.G. - Treatment of apparent solitary pulmonary metastases.
J. Thor. Surg., 1958, 36, 81-87.

125) PASTEELS J.L. - Comparaison entre l'action des androgènes et de la réserpine sur l'hypophyse et la glande mammaire du rat.
Ann. Endocrin., 1961, 22, 257-268.

126) PATTON J.F., SEITZMANN D.N., ZONE R.A. - Diagnosis and treatment of testicular tumors.
Am. J. Surg., 1960, 99, 525-532.

127) PENA A., DELA - Gynécomastopathie dans les tumeurs du testicule.
Maroc Méd., 1956, 35, 16-18.

128) PFEIFFER C.A., HOOKER C.W. - Testicular changes resembling early stages in the development of interstitial cell tumors in mice of the A-strain after long-continued injections of pregnant mare serum.
Cancer Res., 1943, 3, 762-766.

129) PHILIPP P.P. - A feminizing tumour of the testis.
Proc. Roy. Soc. Med., 1959, 52, 1003-1004.

130) PIERREPOINT C.G., GRIFFITHS K., GRANT J.K., STEWART J.S. - Neutral steroid sulphation and oestrogen biosynthesis in vitro by a feminizing Leydig cell tumour of the testis.
J. Endocr., 1966, 35, 409-417.

131) POWELL T.O. - The value of correlating hormonal tests with histologic sections in tumor of the testis.
J. Urol., 1938, 39, 522-528.

132) RABINOWITZ J.L. - The biosynthesis of radioactive 17-beta-estradiol. II - Synthesis by testicular and ovarian homogenates.
Arch. Bioch., 1956, 64, 285-290.

144) SELYE H. - Textbook of Endocrinology.
Acta Endocrinologica, Montréal, 1947.

145) SELYE H., Mc EVEN C.S., COLLIP J.B. - Effect of testosterone on the mammary gland.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1936, 34, 201-203.

146) SHIMKIN M.B., GRADY H.G., ANDERVONT H.B. - Induction of testicular tumors and other effects of stilboestrolcholesterol pellets in Strain C mice.
J. Nat. Cancer Inst., 1941, 2, 65-80.

147) SHORT M., COE J.I. - Malignant interstitial cell tumor of the testis : a case report.
J. Urol., 1963, 89, 851-855.

148) SILVERBERG S.G., THOMPSON J.W., HIGASHI G., BASKIN A.M. - Malignant interstitial cell tumor of the testis : case report and review.
J. Urol., 1966, 96, 356-363.

149) SLAUNWHITE W.R., SAMUELS L.T. - Progesterone as a precursor of testicular androgens.
J. Biol. Chem., 1956, 220, 341-352.

150) SMITH T.C. - The effect of estrogen and progesterone on mammary gland growth in the rat.
Endocrinol., 1955, 57, 33-43.

151) TALBOT N.B., BUTLER A.M. - Excretion of 17-ketosteroids by normal and abnormal children.
Am. J. Dis. Child., 1943, 65, 364-375.

152) TAVARES A. - Puberdade precoce e ginecomastia por tumor de cellulas intersticiasis do testiculo.
Acta Gynaec. Obst. Hisp.Lusit., 1952, 2, 321.

153) TEILUM G. - Estrogen-producing Sertoli cell tumors (androblastoma tubulare lipoides) of the human testis and ovary Homologous ovarian and testicular tumors. III.
J. Clin. Endocr., 1949, 9, 301-318.

154) THEISS E.A., ASHLEY D.J., MOSTOFI F.K. - Nuclear sex of testicular tumors and some related ovarian and extragonadal neoplasms.
Cancer, 1960, 13, 323-327.

155) THOMAS J.P., FOURNIER H., ROUFFILANGE F. - Tumeurs du testicule en milieu militaire. L'expérience du Val-de-Grâce.
Bull. Cancer, 1966, 53, 347-354.

156) THOMPSON I.M., WEAR J.J., ALMOND C., SCHEWE E.J., SALA J. - An analytical survey of one hundred and seventyeight testicular tumors. J. Urol., 1961, 85, 173-179.

157) TRENTIN J.J., GARDNER W.W. - Site of gene action on susceptibility to estrogen-induced testicular interstitial cell tumors in mice. Cancer Res., 1958, 18, 110-112.

158) TWOMBLY G.H., MEISEL D., STOUT A.P. - Leydig-cell tumors induced experimentally in the rat. Cancer, 1949, 2, 884-892.

159) VENNING E.H. - Etude hormonale sur un cas de tumeur interstitielle du testicule. Rev. Canad. Biol., 1942, I, 571-572.

160) WARD J.A., KRANTZ S., MENDELOFF J., HALTINANGER E. - Interstitial-cell tumor of the testis : report of two cases. J. Clin. Endocr., 1960, 20, 1622-1632.

161) WARREN S., OLSHAUSEN K.W. - Interstitial-cell growths of the testicle. Am. J. Path., 1943, 19, 307-331.

162) WEICKER H. - Der Leydig-Zelltumor. Minerva Pediatr., 1965, 17, 736-738.

163) WENZ W. - Gutartiger Hodentumor mit einseitiger Gynäkomastie und Hypertonie. Schw. Med. Wochenschr., 1953, 83, 677-681.

164) WILKINS L. - Diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, 2nd ed., Springfield, 1957.

165) YAMAMOTO H., TURNER C.W. - Experimental mammary gland growth in rabbits by estrogen and progesterone. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 92, 130-132.

166) ZONDEK B. - Mass excretion of estrogenic hormone in the urine of the stallion. Nature, 1934, 133, 209-210.